

Х.М. Федорович
Р.І. Яцишин

Івано-Франківський
національний медичний
університет

ЗАСТОСУВАННЯ СТАТИНІВ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

Ключові слова: ревматоїдний артрит, статини, аторвастатин, запалення, комплексна терапія.

Ревматоїдний артрит (РА) — це хронічне аутоімунне захворювання, яке зазвичай характеризується прогресуючим запальним ураженням суглобів, що призводить до їх деформації. Оскільки запалення займає чільне місце в його патогенезі, воно є незмінною мішенню для різних стратегій лікування РА. **Мета** цього дослідження — оцінити можливий протизапальний вплив терапії статинами у пацієнтів з РА. **Матеріали та методи.** У наше дослідження включено 80 пацієнтів з підтвердженим згідно з критеріями класифікації ACR/EULAR 2010 р. діагнозом РА. Критеріями включення були вік пацієнтів ≥ 18 років та індекс DAS-28 $> 2,6$. Особи з будь-яким попереднім медичним анамнезом міопатій, захворювань печінки або підвищенням рівня трансаміназ, вагітні або жінки, які годують грудьми, та пацієнти, які приймали ліпідознижувальні препарати, були виключені з дослідження. Ми рандомізували всіх наших пацієнтів на 2 групи по 40 осіб у кожній. 1-ша група учасників отримувала лише основні хворобомодифікуючі протиревматичні препарати (DMARD), а 2-га — додатково 40 мг аторвастатину на добу. Прийом аторвастатину тривав 3 міс. Ми оцінювали швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), С-реактивний білок (СРБ), візуально-аналогову шкалу (ВАШ), кількість набряклих суглобів (КНС), кількість болючих суглобів (КБС) та показник активності захворювання (DAS-28). Крім того, оцінювали ліпідний профіль в обох групах пацієнтів. **Результати.** Застосування аторвастатину в комплексній терапії РА сприятливо впливало на прозапальні показники наших пацієнтів. У 1-й групі рівні ШОЕ (мм/год) і СРБ (мг/л) були достовірно нижчими порівняно з контролем ($25,38 \pm 9,43$ проти $31,85 \pm 10,54$, $p < 0,05$ та $12,26 [8,21-17,54]$ проти $15,89 [11,32-21,54]$, $p < 0,05$ відповідно). Параметри КНС ($p < 0,05$), КБС ($p < 0,05$) і DAS-28 ($p < 0,05$) також значно покращилися в групі аторвастатину. Оцінка ліпідного профілю свідчить про кращі результати в 2-й групі. Рівень ЛПНЩ (мг/дл) найбільш достовірно відрізнявся між двома групами ($143,7 \pm 23,2$ у 1-й та $109,8 \pm 21,4$ у 2-й групі, $p < 0,01$). **Висновки.** Дане дослідження виявило позитивний вплив аторвастатину на ліпідний профіль, показники запалення та перебіг захворювання у пацієнтів з РА.

ВСТУП

Ревматоїдний артрит (РА) — це хронічне системне захворювання, головними ознаками якого є деформує запалення суглобів з розвитком прогресуючої інвалідності та численні ускладнення з боку внутрішніх органів та систем організму, які негативно впливають на якість та тривалість життя пацієнтів [1]. РА є одним із найпоширеніших аутоімунних захворювань серед загальної популяції. Дана патологія відмічається у близько 1% населення земної кулі [2], що доводить високу релевантність досліджень, покликаних удосконалити методики менеджменту пацієнтів з РА.

Незважаючи на те що переважна більшість скарг і уваги пацієнтів спрямована саме на дегенеративне ушкодження суглобів, скорочення тривалості жит-

тя у пацієнтів з РА головним чином зумовлене серцево-судинними подіями. Вірогідна етіологія підвищеного серцево-судинного ризику поки не верифікована остаточно [3]. Проте докази ключової ролі запалення у патогенезі підвищення ризику розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) при РА є переконливими [4]. Хоча покращення контролю над запаленням у пацієнтів було досягнуто, ризик ССЗ у пацієнтів з РА залишається підвищеним. Варто відмітити, що відносний ризик (ВР) розвитку ССЗ та пов'язаних з ними ускладнень при РА вищий, ніж навіть при цукровому діабеті (ЦД) [5]. Беручи до уваги таку негативну тенденцію, акценти досліджень зміщуються з характеристики підвищеного ризику ССЗ при РА на розробку ефективних засобів зниження цього надмірного ризику.

Основними цілями лікування РА є полегшення болю, зменшення вираженості запалення, збереження функції суглобів, запобігання системному ураженню та зниження захворюваності. Традиційні методи лікування включають небіологічні хворобомодифікуючі протиревматичні препарати (DMARD), біологічні DMARD, глюкокортикоїди та реабілітацію, які, як відомо, ефективні при лікуванні РА, у тому числі для усунення симптомів та зниження прогресування захворювання [6]. Обмеження звичайних методів лікування включають непереносимість препарату, варіативність тривалості та величини відповіді на препарат, а також побічні ефекти. Неможливість досягнути зниження ризику розвитку ССЗ шляхом використання лише базової терапії, підштовхнуло до пошуків її розширеної схеми.

У дослідженні Arnaud та співавторів виявлено, що статини (інгібітори 3-гідрокси-3 метил-глутарилкоензиму А (ГМГ-КоА)), які застосовують при гіперліпідемії та профілактиці ішемічної хвороби серця (ІХС), чинять не лише позитивний вплив на рівень холестерину в плазмі крові, а й протизапальну та імунomodulatory дію [7]. Цей потенціал протизапальних властивостей привернув увагу до ймовірних переваг застосування статинів у рутинній терапії РА [8, 9]. Крім того, статини мають профіль безпеки, що може зменшити потребу у застосуванні DMARD, які в даний час застосовують для лікування РА [10].

Однак деякі з досліджень, що мали на меті оцінку впливу статинів на перебіг РА, не дали значущих результатів [11], тому переваги терапії статинами, пов'язані з активністю захворювання у пацієнтів з РА, залишаються дискусійними. Існування суперечливих даних про ефективність статинів у таргетному лікуванні РА зумовлює необхідність проведення додаткових досліджень для визначення точної дози та сприятливого впливу терапії статинами на активність даного захворювання.

Метою даного клінічного дослідження було визначення впливу ліпідознижувальної терапії на запалення та активність захворювання при РА.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для проведення дослідження нами включено 80 пацієнтів зі встановленим діагнозом РА на основі критеріїв класифікації Американського коледжу ревматологів (American College of Rheumatology — ACR)/Європейського альянсу асоціацій ревматологів (European Alliance of Associations for Rheumatology — EULAR) 2010 р. [12] та згідно з наказом МОЗ України від 11.04.2014 р. № 263, які проходили стаціонарне лікування в ревматологічному відділенні обласної клінічної лікарні (ОКЛ) м. Івано-Франківськ. Усі пацієнти, які брали участь у дослідженні, підписали інформовану згоду про використання їхніх даних. Етичною комісією ОКЛ м. Івано-Франківськ перевірено та підтверджено відповідність дослідження протоколу Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації та нормам законодавства України.

Критеріями включення у наше дослідження були вік пацієнтів ≥ 18 років та індекс DAS-28 $> 2,6$. Ми ви-

ключили з дослідження осіб з будь-яким попереднім медичним анамнезом міопатій, наявністю захворювань печінки або підвищенням рівня трансаміназ, вагітних або жінок, які годують грудьми, а також пацієнтів, які приймають чи приймали ліпідознижувальні препарати в анамнезі. Впродовж останнього року учасники дослідження — пацієнти з РА приймали стабільну дозу метотрексату 10–15 мг на тиждень. Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) чи глюкокортикоїдну терапію, у тому числі внутрішньосуглобові ін'єкції, хворі не отримували протягом останніх 6 міс.

Усі пацієнти були рандомізовані на 2 групи по 40 осіб у кожній. 1-ша (контрольна) група суб'єктів отримувала лише основні DMARD, а друга (дослідна) — додатково 40 мг аторвастатину на добу. Прийом аторвастатину тривав 3 міс.

Для оцінки можливого протизапального ефекту аторвастатину використовували показники швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), С-реактивного білка (СРБ), візуально-аналогову шкалу (ВАШ), кількість набряклих суглобів (КНС), кількість болючих суглобів (КБС) та показник активності захворювання (DAS-28). Показник DAS-28 $> 5,1$ демонстрував активне захворювання, DAS-28 $\leq 3,2$ означав контрольованість захворювання, а бал $< 2,6$ визначав ремісію [13].

Крім того, оцінювали індекси ліпідної панелі в обох групах пацієнтів. Вивчення ліпідного профілю полягало у визначенні концентрації загального холестерину (ЗХ), тригліцеридів (ТГ), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) та ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) у плазмі крові холестеринестеразним, колориметричним та методом осадження відповідно.

Статистичний аналіз

Для оцінки розподілу даних ми використовували тест Колмогорова — Смірнова. Статистичні дані представлені у вигляді $M \pm \sigma$ (де M — середнє арифметичне, а σ — середнє квадратичне відхилення від середнього арифметичного) для даних з нормальним розподілом та Me (IQR: Q1–Q3) (де Me — медіана, а IQR — міжквартильний інтервал) для даних, розподіл яких відмінний від нормального. Для порівняння груп використовували U-критерій Манна — Уїтні та непарний t -критерій. Статистично значущими вважалися значення при $p < 0,05$. Аналіз статистичних даних проводили за допомогою програми Statistical Package for the Social Sciences version 26.0 software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Згідно з аналізом даних, отриманих в ході дослідження, нами сформульовано такі результати. Соціально-демографічні характеристики не показали суттєвої різниці між пацієнтами дослідної та контрольної груп. В обох групах відмічено переважачу кількість жінок ($n=31$ (77,5%) та $n=29$ (72,5%) відповідно, $p > 0,05$). Середній вік пацієнтів становив $46,7 \pm 11,9$ року у дослідній та $44,3 \pm 15,1$ року у контрольній групі, $p > 0,05$. Показник тривалості

захворювання коливався в межах 9,2 (5,4–16,7) та 7,8 (4,1–18,2) року у контрольній та у групі дослідження відповідно, $p > 0,05$ (табл. 1).

Оцінюючи ефекти ліпідознижувальної терапії, ми виявили, що введення аторвастатину позитивно впливало на прозапальні показники пацієнтів. У дослідній групі рівні ШОЕ (мм/год) і СРБ (мг/л) були достовірно нижчими порівняно з контрольними пацієнтами ($25,38 \pm 9,43$ та $31,85 \pm 10,54$, $p < 0,05$ і $12,26 [8,21–17,54]$ та $15,89 [11,32–21,54]$, $p < 0,05$ відповідно) (табл. 2). Індекси КНС ($p < 0,01$), КБС ($p < 0,05$) і DAS-28 ($p < 0,05$) також значно покращилися в дослідній групі. Очікувано результати аналізу індексів ліпідного профілю також демонстрували позитивну тенденцію в групі, де пацієнти додатково приймали аторвастатин. Найбільш суттєво відрізнявся між двома групами рівень ЛПНЩ (мг/дл) ($143,7 \pm 23,2$ у контрольній групі та $109,8 \pm 21,4$ у групі дослідження, $p < 0,05$) (див. табл. 2).

ОБГОВОРЕННЯ

Оскільки РА є хронічним системним аутоімунним захворюванням, яке спричиняє незворотне пошкодження суглобів та чинить негативний вплив на організм у цілому, всім пацієнтам неодмінно показане призначення традиційних комбінацій DMARD для контролю захворювання. Оскільки необхідність визначення найбільш ефективної терапевтичної тактики очевидна, нами прийнято рішення вивчити програму менеджменту РА, що може включати додавання аторвастатину до звичайних DMARD.

Результати нашого дослідження виявили вірогідне зниження індексів гострої фази запалення (ШОЕ та СРБ) та значне зниження середньої оцінки DAS-28, а також значення індексів КНС і КБС у пацієнтів з РА після 3 міс лікування DMARD у комбінації з аторвастатином у дозі 40 мг/добу. Хоча рівень змін незначний, ми можемо стверджувати, що статини є потенційно корисними у комплексній тера-

пії запальних захворювань. Вплив аторвастатину на пацієнтів із РА показав, що у дозі 40 мг/добу він може пригнічувати активність запального компоненту захворювання.

Порівнювані результати отримані й в інших дослідженнях. Зокрема Sarabi та співавтори, а також Mowla та співавтори підтверджували позитивний ефект статинів у комплексній терапії РА [14, 15]. Обидві роботи змодельовані у вигляді подвійно-сліпих рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень, метою яких було з'ясувати протизапальну роль статинів при РА. Застосування аторвастатину у дозі 40 мг/добу також асоціювалося зі зниженням клініко-лабораторних показників активності захворювання.

Першим клінічним дослідженням з вивчення ефекту аторвастатину у комбінованій терапії РА було дослідження TARA [8]. Воно налічувало 116 пацієнтів з РА та проводилося із 6-місячним спостереженням. Як ліпідознижувальну терапію призначали аторвастатин у дозі 40 мг/добу. Хоча дослідження TARA мало більший розмір вибірки та довший час експозиції препарату, досліджувані показники також не характеризувалися суттєвою різницею між групами. Проте варто зазначити і вагомий відмінності між нашим та дослідженням TARA. Стандартне лікування РА у вказаному дослідженні включало DMARD, НПЗП та стероїди. Пацієнти застосовували різні DMARD. У нашій же роботі застосування НПЗП чи стероїдів було критерієм виключення, а пацієнти приймали стабільну дозу метотрексату впродовж тривалого часу.

Про імуномодулюючі властивості статинів у пацієнтів з РА повідомлялося в трьох невеликих клінічних дослідженнях [16–18]. В одному з досліджень [16] 30 пацієнтів з РА були випадковим чином розподілені в групу прийому метотрексату і преднізону, а іншій групі було призначено прийом цих двох препаратів і додатково аторвастатин (40 мг/добу). У паці-

Таблиця 1

Соціально-демографічні показники досліджуваної та контрольної груп пацієнтів

Показник	Досліджувана група	Контрольна група	p
Стать			
Чоловіки, n (%)	9 (22,5)	11 (27,5)	>0,05
Жінки, n (%)	31 (77,5)	29 (72,5)	>0,05
Вік, роки	46,7±11,9	44,3±15,1	>0,05
Тривалість захворювання, роки	7,8 (4,1–18,2)	9,2 (5,4–16,7)	>0,05

Таблиця 2

Клініко-лабораторні показники пацієнтів

Показник	Досліджувана група (вихідний рівень)	Досліджувана група (3 міс терапії)	Контрольна група (вихідний рівень)	Контрольна група (3 міс терапії)	p
ШОЕ, мм/год	46,42±14,16	25,38±9,43	45,36±9,78	31,85±10,54	<0,05
СРБ, мг/л	19,87 [15,91–30,63]	12,26 [8,21–17,54]	20,40 [16,45–31,12]	15,89 [11,32–21,54]	<0,05
КНС	7,23±3,14	4,38±1,92	8,12±3,43	5,53±1,41	<0,05
КБС	9,87±3,42	2,80 [1,56–4,32]	10,18±3,92	4,90 [2,86–6,44]	<0,05
DAS-28	5,44±0,56	3,86±0,54	5,52±0,64	4,24±0,39	<0,05
Загальний холестерин, ммоль/л	5,16±1,42	3,76±0,85	5,32±1,16	6,76±0,95	<0,05
Ліпопротеїди високої щільності, ммоль/л	2,14±0,87	2,47±0,58	2,05±0,79	2,12±0,48	<0,05
Ліпопротеїди низької щільності, ммоль/л	2,98±0,74	1,48±0,39	2,96±0,61	2,78±0,47	<0,01
Тригліцериди, ммоль/л	1,61±0,24	0,94±0,21	1,56±0,33	1,87±0,23	<0,05

ентів, які приймали статин, відмічено значний вплив на пригнічення активності захворювання РА через 6 міс застосування.

Загалом статини можуть впливати на вроджені імунні реакції через активацію ендотеліальних клітин [8], макрофагів, нейтрофілів і природних клітин-кілерів [19]. Крім того, дані агенти чинять подібний вплив на адаптивну імунну відповідь через пригнічення антигенпрезентуючих клітин і поляризованих Т-клітин [20]. Запалення синовіальних оболонок при РА виникає внаслідок діяльності як вродженої, так і набутої імунної системи. Таким чином, аторвастатин може сприяти зниженню активності запалення і, як наслідок, набряку суглобів, що підтверджено попередніми дослідженнями.

У перехресному дослідженні [21] за участю 209 пацієнтів з РА також повідомлялося, що прийом статинів корелював із більш високим функціональним статусом. При цьому не виявлено жодного зв'язку між терапією статинами та активністю захворювання на РА.

Для систематизації даних літературних джерел проведено два метааналізи [22, 23] рандомізованих контрольованих досліджень за участю пацієнтів з РА, які приймали статини. Перший метааналіз [22] включав 15 досліджень, що налічували 992 пацієнти з РА (з яких 487 призначено терапію статинами). Аналітичні дані свідчать, що статини пригнічують запальні фактори і призводять до зниження активності захворювання, показників КНС і КБС, ШОЕ і СРБ. Цей метааналіз досліджував протизапальний вплив статинів на пригнічення активності РА, який можна призначати як ефективну терапію для пацієнтів з РА [22].

У другий метааналіз було включено 13 контрольованих клінічних досліджень, у тому числі за участю 737 дорослих пацієнтів з РА для порівняння ефекту статинів з плацебо [23]. 11 досліджень використовували DAS-28, тоді як інші 2 дослідження базувалися на показниках ШОЕ або СРБ. Повідомлялося, що терапія статинами значно зменшувала КНС та КБС, ШОЕ та СРБ порівняно з плацебо і може бути ефективною для зниження активності захворювання РА у пацієнтів з більш активним перебігом цієї патології [23].

ВИСНОВКИ

Проведення цього дослідження дозволило нам продемонструвати сприятливий вплив аторвастатину не лише на ліпідний профіль, а й на рівень запалення та перебіг захворювання у пацієнтів з РА. Безсумнівно, DMARD є базовими препаратами першої лінії у боротьбі з РА. Проте рутинне додавання до програми менеджменту пацієнтів з РА аторвастатину може позитивно вплинути на результати терапії.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Firestein G.S. (2003) Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature*, 423(6937): 356–361. doi.org/10.1038/nature01661.
2. Almutairi K., Nossent J., Preen D. et al. (2021) The global prevalence of rheumatoid arthritis: a meta-analysis based on a systemat-

ic review. *Rheumatology International*, 41(5): 863–877. doi.org/10.1007/s00296-020-04731-0.

3. Shariati Sarabi Z., Ghazi Saeidi M., Khodashahi M. et al. (2016) Evaluation of the Anti-inflammatory Effects of Atorvastatin on Patients with Rheumatoid Arthritis: A Randomized Clinical Trial. *Electronic Physician*, 8(8): 2700–2706. doi.org/10.19082/2700.
4. Kim S.H., Lee S.-H., Kim H.-R. et al. (2021) Cardiovascular disease risk calculators to reflect the subclinical atherosclerosis of coronary artery in rheumatoid arthritis: a pilot study. *BMC Rheumatology*, 5(1): 39. doi.org/10.1186/s41927-021-00213-3.
5. van Halm V.P., Peters M.J.L., Voskuyl et al. (2009) Rheumatoid arthritis versus diabetes as a risk factor for cardiovascular disease: a cross-sectional study, the CARRÉ Investigation. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 68(9): 1395–1400. doi.org/10.1136/ard.2008.094151.
6. Owens G.M. (2015). Optimizing Rheumatoid Arthritis Therapy: Using Objective Measures of Disease Activity to Guide Treatment. *American Health & Drug Benefits*, 8(7): 354–360.
7. Arnaud C., Burger F., Steffens S. et al. (2005) Statins Reduce Interleukin-6–Induced C-Reactive Protein in Human Hepatocytes. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 25(6): 1231–1236. doi.org/10.1161/01.ATV.0000163840.63685.0c.
8. McCarey D.W., McInnes I.B., Madhok R. et al. (2004) Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*, 363(9426): 2015–2021. doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16449-0.
9. Klareskog L., Hamsten A. (2004) Statins in rheumatoid arthritis—two birds with one stone? *The Lancet*, 363(9426): 2011–2012. doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16485-4
10. Paraskevas K.I. (2008) Statin treatment for rheumatoid arthritis: a promising novel indication. *Clinical Rheumatology*, 27(3): 281–287. doi.org/10.1007/s10067-007-0806-8.
11. Lodi S., Carpenter J., Egger P. et al. (2011) Design of cohort studies in chronic diseases using routinely collected databases when a prescription is used as surrogate outcome. *BMC Medical Research Methodology*, 11(1): 36. doi.org/10.1186/1471-2288-11-36.
12. Kay J., Upchurch K.S. (2012) ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Rheumatology*, 51(suppl 6), vi5–vi9. doi.org/10.1093/rheumatology/kes279.
13. Anderson J.K., Zimmerman L., Caplan L. et al. (2011) Measures of rheumatoid arthritis disease activity: Patient (PtGA) and Provider (PrGA) Global Assessment of Disease Activity, Disease Activity Score (DAS) and Disease Activity Score With 28-Joint Counts (DAS28), Simplified Disease Activity Index (SDAI). *Cl. Arthritis Care & Research*, 63(S11): S14–S36. doi.org/10.1002/acr.20621.
14. Mowla K. (2016) Effect of Atorvastatin on the Disease Activity and Severity of Rheumatoid Arthritis: Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Journal of clinical and diagnostic research*. doi.org/10.7860/JCDR/2016/16538.7814.
15. Sarabi Z.S., Saeidi M.G., Khodashahi M. et al. (2016) Evaluation of the anti-inflammatory effects of atorvastatin on patients with rheumatoid arthritis: a randomized clinical trial. *Electronic physician*, 8(8): 2700–2706.
16. El-barbary A.M., Hussein M.S., Ragueh E.M. et al. (2011) Effect of Atorvastatin on Inflammation and Modification of Vascular Risk Factors in Rheumatoid Arthritis. *The Journal of Rheumatology*, 38(2): 229–235. doi.org/10.3899/jrheum.100582.
17. Abud-Mendoza C., de la Fuente H., Cuevas-Orta E. et al. (2003) Therapy with statins in patients with refractory rheumatic diseases: a preliminary study. *Lupus*, 12(8): 607–611. doi.org/10.1191/0961203303lu429oa.
18. Kanda H., Yokota K., Kohno C. et al. (2007) Effects of low-dosage simvastatin on rheumatoid arthritis through reduction of Th1/Th2 and CD4/CD8 ratios. *Modern Rheumatology*, 17(5): 364–368. doi.org/10.1007/s10165-007-0589-4.
19. McInnes I.B., Kim H.-Y., Lee S.-H. et al. (2014) Open-label tofacitinib and double-blind atorvastatin in rheumatoid arthritis patients: a randomised study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 73(1): 124–131. doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202442.

20. **Nikitina N.M., Rebrov A.P.** (2009) [The use of atorvastatin in patients with rheumatoid arthritis with hyperlipidemia]. *Kardiologija*, 49(9): 21–26.

21. **Villafrádez-Díaz M., Santiago-Casas Y., Nieves-Plaza M. et al.** (2014) Association of the use of statins with disease activity and functional status in Puerto Ricans with rheumatoid arthritis. *Puerto Rico Health Sciences Journal*, 33(1): 3–8.

22. **Lv S., Liu Y., Zou Z. et al.** (2015) The impact of statins therapy on disease activity and inflammatory factor in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 33(1): 69–76.

23. **Xing B., Yin Y.-F., Zhao L.-D. et al.** (2015) Effect of 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzyme A Reductase Inhibitor on Disease Activity in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Medicine*, 94(8): e572. doi.org/10.1097/MD.0000000000000572.

THE USE OF STATINS IN THE COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

K.M. Fedorovych, R.I. Yatsyshyn

Ivano-Frankivsk National Medical University

Abstract. Background. Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune disorder which is typically characterized by progressive inflammatory damage of the joints, leading to their deformity. As inflammation occupies a prominent place in its pathogenesis, it is an indispensable target for the RA treatment strategies. **Aim.** The objective of this study was to evaluate the possible anti-inflammatory influence of statins therapy on RA patients. **Methods.** 80 patients with confirmed, according to 2010 ACR/EULAR Classification Criteria, RA diagnosis were enrolled into our study. The inclusion criteria were the age of patients ≥ 18 years and the DAS-28 index $>2,6$. Individuals with any prior

medical history of myopathies, liver diseases or increased transaminase levels, pregnant or breastfeeding women and patients taking lipid-lowering drugs were excluded from the study. We randomized all our patients into 2 groups, 40 individuals each. The first group of subjects received just basic DMARDs and the second had atorvastatin 40 mg/day in addition. The admission of atorvastatin lasted 3 months. We evaluated the ESR, CRP, Visual Analogue Scale (VAS), swollen joint count (SJC), tender joint count (TJC) and Disease Activity Score (DAS-28). Furthermore, we assessed the lipid profile in both groups of patients. **Results.** The administration of atorvastatin in a complex therapy of RA had a beneficial effect on pro-inflammatory indices of our patients. In the first group the levels of ESR (mm/h) and CRP (mg/L) were significantly lower in comparison with the controls (25.38 ± 9.43 vs 31.85 ± 10.54 , $p < 0.05$ and $12.26 [8.21 - 17.54]$ vs $15.89 [11.32 - 21.54]$, $p = 0.04$ respectively). SJC ($p < 0.05$) and TJC ($p < 0.05$) and DAS-28 ($p < 0.05$) parameters have been improved more significantly in the atorvastatin group as well. The assessment of lipid profile showed better results in the investigation group as well. The LDL (mg/dl) level differed between the two groups the most significantly (143.7 ± 23.2 in the control group and 109.8 ± 21.4 in the atorvastatin group, $p < 0.01$). **Conclusions.** This study reveals the positive effect of atorvastatin on the lipid profile, inflammatory indices and disease course in patients with RA.

Key words: rheumatoid arthritis, statins, atorvastatin, inflammation, complex therapy.

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

FDA схвалило перший препарат для репігментації при вітиліго

У США з'явився перший препарат для лікувальної репігментації у пацієнтів з вітиліго. Він також став єдиним інгібітором янус-кінази для місцевого застосування. Заявку щодо схвалення препарату у ЄС подано в жовтні 2021 р.

Так, Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (Food and Drug Administration — FDA) надало дозвіл на маркетинг препарату Orzelur (руксолітиніб) 1,5% для місцевого застосування при несегментарно-му вітиліго у дорослих і дітей віком від 12 років. Про це 18 липня повідомила компанія-розробник «Incyte», яку було засновано в США у 2002 р. Окрім зазначеного нового, компанія має в портфелі 6 препаратів, серед яких — Jakafi (руксолітиніб) для лікування пацієнтів з мієлопроліферативними захворюваннями.

Препарат руксолітинібу схвалено для тривалого місцевого застосування у пацієнтів із несегментарним вітиліго двічі на добу на уражених ділянках до 10% площі поверхні тіла. До отримання

відповіді на лікування руксолітинібом має минути 24 тиж (півроку) та більше.

Схвалення FDA ґрунтувалося на даних базової програми клінічних випробувань TRuE-V III фази (TRuE-V1 і TRuE-V2), під час яких оцінювали безпеку та ефективність руксолітинібу порівняно з плацебо (основною без діючої речовини) у більше ніж 600 осіб з несегментарним вітиліго віком від 12 років. Результати на 24-му тижні, які були подібними в обох дослідженнях, свідчать, що близько 30% пацієнтів, які отримували препарат, досягли $\geq 75\%$ покращення від вихідного рівня, порівняно з приблизно 8 і 13% пацієнтів, які отримували плацебо в TRuE-V1 і TRuE-V2, відповідно. На 52-му тижні аналогічного покращення досягли близько 50% пацієнтів.

Найпоширенішими побічними реакціями (частота $\geq 1\%$) при цьому були акне в місці нанесення, свербіж у місці нанесення, назофарингіт, головний біль, інфекція сечовивідних шляхів, еритема в місці нанесення та лихоманка.

За матеріалами investor.incyte.com; clinicaltrials.gov