

В.И. Целуйко<sup>1</sup>В.В. Ярош<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра кардиологии и функциональной диагностики Харьковской медицинской академии последипломного образования

<sup>2</sup>Городская клиническая больница № 8 г. Харькова

**Ключевые слова:**

ревматоидный артрит, лечение, статины, симвастатин.

**ВВЕДЕНИЕ**

Ревматоидный артрит — хроническое системное заболевание соединительной ткани с прогрессирующим поражением преимущественно периферических суставов по типу симметричного прогрессирующего деструктивно-эрозивного полиартрита (Насонов Е.Л. и соавт., 2001).

Распространенность ревматоидного артрита среди взрослого населения составляет от 0,6 до 1,3%. Ежегодная заболеваемость — 0,02%. Этиология ревматоидного артрита до настоящего времени остается недостаточно изученной, что делает невозможным эффективное лечение. В результате этого во всем мире ревматоидный артрит обуславливает одну из самых больших долей утраты трудоспособности населения, а лечение больных ревматоидным артритом является непрерывным дорогостоящим и не удовлетворяющим врача и пациента процессом.

Осложнения атеросклеротического поражения сосудов — инфаркт миокарда и инсульт — часто становятся причиной преждевременной летальности при ревматоидном артрите (Pasceri V., Yeh E.T.H., 1999). Предполагается, что ускоренное развитие атеросклероза фактически является своеобразным внесуставным проявлением ревматоидного артрита.

Для замедления прогрессирования процесса атеросклеротического поражения сосудов наиболее эффективными являются статины. Во многочисленных клинических исследованиях отчетливо продемонстрировано противовоспалительное действие статинов: достоверное снижение С-реактивного белка (СРБ), скорости оседания эритроцитов (СОЭ), гомоцистеина, титров ревматоидного фактора (Насонов Е.Л. и соавт., 2001; Насонов Е.Л., 2002; Kanda H. et al., 2002; Meroni P.L. et al., 2002; Abud-Mendoza C. et al., 2003; Leung B.P. et al., 2003). Получены данные о противовоспалительном действии статинов на модели коллагенового артрита, рассматриваемого как экспериментальный аналог

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ СИМВАСТАТИНА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ, РЕФРАКТЕРНЫМ К БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ

**Резюме.** Изучена целесообразность применения симвастатина (Симгал, «IVAX Pharmaceuticals») дополнительно к базисной терапии у больных ревматоидным артритом.

Результаты проведенного исследования позволяют предположить целесообразность применения симвастатина у больных ревматоидным артритом, рефрактерным к базисной терапии, поскольку дополнение терапии обуславливает улучшение клинического состояния, оцениваемого по стандартным критериям, некоторое снижение показателей в острую фазу на фоне хорошей переносимости лечения.

ревматоидного артрита у человека. Симвастатин существенно снижает тяжесть артрита, уменьшая выраженность воспалительной инфильтрации синовиальной оболочки суставов. Ответ на терапию по критериям Американской коллегии ревматологов отмечен у 7 пациентов из 8 (88%) через 4 нед, у 5 из 6 (83%) — через 8 нед и у 45 (80%) — через 12 нед.

Поэтому представляет интерес изучение целесообразности применения статинов дополнительно к базисной терапии у больных ревматоидным артритом.

**ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Под наблюдением находились 17 больных ревматоидным артритом — 12 женщин и 5 мужчин в возрасте от 28 до 60 лет, средний возраст — 49±3,2 года, средняя продолжительность заболевания — 12±3,1 года.

Наряду с общеклиническими методами в комплекс обследования больных были включены лабораторные показатели. Клиническую оценку состояния здоровья пациентов изучали по рекомендации Американского колледжа ревматологии (ACR) и Европейской антиревматической лиги (EULAR):

— количество отечных и болезненных суставов (n=28);

— оценка активности заболевания по 100-мм визуальной аналоговой шкале (ВАШ);

— продолжительность утренней скованности.

Лабораторную оценку активности процесса проводили определением СРБ методом агглютинации латексных частиц наборами «Хьюматекс» (Германия), суммарного ревматоидного фактора крови (IgM и IgG), белковых фракций сыворотки крови — турбидиметрическим методом, фибриногена — весовым методом по Рутбергу. Исследовали липидный обмен набором фирмы «Хьюмэн» (Германия). Холестерин определяли после его ферментативного гидролиза и окисления.

В исследование включали больных, у которых на фоне стандартного лечения — базисный препарат (метатрексат), нестероидные противовоспалительные препараты (группы арилуксусной кислоты или селективных ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ)-2), введения глюкокортикостероидов внутрисуставно — сохранялась высокая степень активности процесса.

Пациентам дополнительно назначали симвастатин (Симгал, «IVAX Pharmaceuticals») в дозе 20 мг/сут (независимо от показателей липидного обмена на момент начала приема) в течение 2 мес.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что дополнительное применение симвастатина у больных ревматоидным артритом, рефрактерным к базисной терапии, способствует положительной динамике состояния. По окончании приема препарата все пациенты отмечали улучшение состояния, что подтверждено контрольной оценкой количества отечных на 54% (p<0,001) и болезненных суставов, оценкой активности по 100-мм шкале VAS на 43% (p<0,001), анализом утренней скованности — уменьшение ее продолжительности на 46% (p<0,01) (табл. 1).

Таблица 1

**Влияние терапии на клиническое течение ревматоидного артрита**

Показатель	До лечения	После лечения
Количество отечных и болезненных суставов	16,8±1,01	7,78±0,81**
Оценка состояния пациентом и врачом по VAS	66,47±2,5	37,96±3,82**
Продолжительность утренней скованности	4,54±0,5	2,44±0,37*

\*p<0,01, \*\*p<0,001.

При контроле лабораторных тестов не выявили полной нормализации показателей, отражающих активность воспаления. Однако был достоверно снижен уровень СОЭ (p<0,05) и СРБ (p<0,05).

При анализе показателей липидного обмена (табл. 2) отмечен относительно высокий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), что обуславливает низкий риск развития атеросклероза, оцениваемый по коэффициенту атерогенности (КА=2,5±0,3), в то же время отмечали несколько заниженные средние показатели уровня триглицеридов. Сложно сказать, является ли это характерной особенностью показателей липидного обмена при ревматоидном артрите или издержками малой выборки. Необходимы дальнейшие исследования в этом направлении. Несмотря на благоприятный липидный спектр у обследованных больных, уровень ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) был выше рекомендуемых целевых значений. В динамике проводимой терапии отмечено достоверное снижение общего холестерина и ХС ЛПНП. Существенной динамики других показателей липидного обмена не выявлено.

Через 6 мес после окончания приема симвастатина у 11 (65%) участников исследования сохраняется стойкое снижение активности процесса, что позволило на фоне приема метатрексата снизить суточную дозу

нестероидных противовоспалительных препаратов (диклофенак — со 100 до 50 мг/сут, мовалис — с 15 до 7,5 мг/сут). У 6 (35%) пациентов активность воспалительного процесса либо снизилась незначительно, либо соответствовала первоначальной. Лабораторные исследования через 6 мес не производили.

Таблица 2

**Влияние терапии на лабораторные показатели обследуемых больных**

Показатель	До лечения	После лечения
СОЭ	38,46±2,47	25,36±2,12
Глобулин	20,14±1,07	20,04±1,09
СРБ	2,71±0,42	1,09±0,14
Фибриноген	3,34±0,31	3,06±0,42
Общий холестерин	5,4±0,37	4,2±0,2
ХС ЛПВП	1,5±0,1	1,3±0,09
КА	2,5±0,28	2,0±0,2
Триглицериды	1,08±0,12	1,0±0,13
ХС пре-в-ЛП	0,46±0,05	0,4±0,05
ХС ЛПНП	3,56±0,36	2,35±0,21

Результаты анализа данных, полученных в исследовании, свидетельствуют о том, что все больные препарат переносили хорошо, что позволило исключить его отмену.

Результаты проведенного исследования позволяют предположить целесообразность применения симвастатина у больных ревматоидным артритом, рефрактерным к базисной терапии, поскольку дополнение терапии обуславливает улучшение клинического состояния, оцениваемого по стандартным критериям, некоторое снижение показателей в острую фазу на фоне хорошей переносимости лечения.

**Выводы**

1. Применение симвастатина в комплексе с базисной терапией в дозе 20 мг/сут в течение 2 мес у больных с высокой степенью активности и рефрактерностью к стандартной терапии достоверно влияет на клиническую оценку состояния больных — снижает активность процесса, улучшает качество жизни, сохраняет трудоспособность.

2. У 12 пациентов отмечены различные побочные эффекты применения препарата: метеоризм (n=3), зуд кожных покровов голеней (n=14), ощущение жжения в области лица (n=5), появившиеся на 2–4-й неделе приема симвастатина, исчезнувшие в течение 1 нед и не требующие дополнительной терапии или отмены препарата.

3. В динамике предложенной терапии выявлено снижение некоторых лабораторных показателей: СРБ, СОЭ, общего холестерина и ХС ЛПНП. Отсутствие достоверных изменений в других лабораторных показателях (фибриноген, глобулин) может быть следствием небольшого количества исследуемых объектов и вызывает необходимость продолжить исследование, увеличив количество обследованных, длительность наблюдения, включив дополнительные маркеры воспаления.

**ЛИТЕРАТУРА**

Насонов Е.Л., Чичасова Н.В., Имаметдинова В.Р. (2001) Методы оценки поражения суставов, активности заболевания и функционального состояния больных ревматоидным артритом. Москва, 32 с.

**Насонов Е.Л.** (2002) Перспективы применения статинов в ревматологии. МРЖ, 5.

**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*, Vol. 12: 607–611.

**Kanda H., Hamasaki K., Kubo K. et al.** (2002) Antiinflammatory effect of simvastatin in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, Vol. 29: 2024–2026.

**Leung B.P., Sattar N., Crilly A. et al.** (2003) A novel anti-inflammatory role for simvastatin in inflammatory arthritis. *J. Immunol.*, Vol. 170: 1524–1530.

**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.*, Vol. 23: 263–277.

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

### ЕФЕКТИВНІСТЬ СИМВАСТАТИНУ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ, ЩО РЕФРАКТЕРНИЙ ДО БАЗИСНОЇ ТЕРАПІЇ

**V.I. Целуйко, V.V. Ярош**

**Резюме.** Вивчено доцільність застосування симвастатину (Симгал, «IVAX Pharmaceuticals») додатково до базисної терапії у хворих на ревматоїдний артрит.

Результати проведеного дослідження дозволяють припустити доцільність застосування симвастатину у хворих на ревматоїдний артрит,

що рефрактерний до базисної терапії, оскільки доповнення терапії зумовлює поліпшення клінічного стану, оцінюваного за стандартними критеріями, деяке зниження показників у гостру фазу при хорошій переносимості лікування.

**Ключові слова:** ревматоїдний артрит, лікування, статини, симвастатин.

### SYMVASTATIN EFFICACY IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS, REFRACTORY TO BASIC THERAPY

**V.I. Tselujko, V.V. Jarosh**

**Summary.** The advisability of symvastatin (Simgal, «IVAX Pharmaceuticals») in addition to basic therapy of rheumatoid arthritis patients is studied. Results of the study allow to assume expediency of symvastatin application in patients with rheumatoid arthritis, refractory to basic therapy, because such additional therapy improve the clinical condition, that estimated by standard criteria, some reduction of acute phase parameters accompanied by good tolerability.

**Key words:** rheumatoid arthritis, treatment, statins, symvastatin. □

**Адрес для переписки:**

Целуйко Вера Йосифовна  
61178, Харьков, Салтовское шоссе, 266Г  
Харьковская медицинская академия  
кафедра кардиологии и функциональной  
диагностики последипломного образования

## РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

### Легенева артеріальна гіпертензія як важливий фактор летальності внаслідок системної склеродермії, що не залежить від інтерстиціальної хвороби легень

*Salim Trad, Zahir Amoura, Catherine Beigelman, Julien Haroche, Nathalie Costedoat.*

*Pulmonary arterial hypertension is a major mortality factor in diffuse systemic sclerosis, independent of interstitial lung disease. Arthritis & Rheumatism, vol. 54, issue 1: 184–191.*

**Мета.** Визначити, чи є легенева артеріальна гіпертензія (ЛАГ) прогностичним фактором летальності при дифузній шкірній системній склеродермії незалежно від інтерстиціальної хвороби легень (ІХЛ).

**Методи.** ІХЛ була діагностована за допомогою комп'ютерної томографії з високою здатністю розрішення, а ЛАГ (легеневий артеріальний систолічний тиск  $\geq 45$  мм рт. ст.) — за допомогою ехокардіографії. Усі пацієнти з ІХЛ попередньо були тестовані для визначення загального легеневого об'єму (ЗЛО), форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ) та рівня оксиду вуглецю.

**Результати.** 86 пацієнтів із системною склеродермією (середній вік при встановленні діагнозу становив 44,5 року) перебували під спостереженням у середньому 72,5 міс. ІХЛ було виявлено

у 52 (60%) пацієнтів і ЛАГ — у 18 (21%). ІХЛ була асоційована з ЛАГ у 15 пацієнтів. 17 (19,8%) хворих померли, у 9 з них діагностовано ЛАГ ( $p=0,001$ ) і у 10 — ІХЛ ( $p=0,99$ ). Після багатопланових аналізів при встановленні діагнозу та ЛАГ вік був єдиним незалежним предиктором смерті (співвідношення хазард (ХС) — 1,057, 95% — довірчий інтервал (ДІ), 1,009–1,109 ( $p=0,020$ ) та ХС=4,09, 95% — ДІ 1,47–11,5 ( $p=0,007$ ) відповідно). Середній ЗЛО та середній ФЖЄЛ були однакові у пацієнтів з ІХЛ з та без ЛАГ ( $p=0,71$  та  $p=0,40$  відповідно). Серед пацієнтів із ІХЛ вік при встановленні діагнозу та ЛАГ був також єдиним предиктором смерті (ХС — 1,073, 95% ДІ — 1,003–1,149 ( $p=0,042$ ) та ХС — 5,07, 95% ДІ — 1,09–23,8 ( $p=0,038$ ) відповідно). 20 пацієнтів з ІХЛ отримували за останні 6 міс пульс-терапію циклофосфамідом (ЦФМ) в/в. У ЦФМ пролікованих пацієнтів із ЛАГ ( $n=8$ ) легеневий артеріальний систолічний тиск достовірно підвищувався протягом призначення ЦФМ (середнє  $55 \pm 14,5$  мм рт. ст. ( $p=0,015$ ) порівняно з вихідним), водночас ЗЛО залишався стабільним протягом того ж періоду.

**Висновок.** Отримані результати свідчать про те, що незалежно від ІХЛ ЛАГ є головним прогностичним фактором виживаності при дифузній шкірній ССД.