

# ЭФФЕКТЫ АТОРВАСТАТИНА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ

Н.М. Никитина, А.П. Ребров

Кафедра госпитальной терапии лечебного факультета ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава

Контакты: Наталья Михайловна Никитина nikina02@yandex.ru

**Цель исследования** — оценка основного и плейотропных эффектов аторвастатина у больных ревматоидным артритом (РА) с дислипидемией (ДЛП).

**Материалы и методы.** Изучен липидный профиль крови у 204 больных РА. При выявлении липидных нарушений пациенты были рандомизированы в 2 группы. Основную группу составили 30 больных, получающих в составе комбинированной терапии генерический аторвастатин в дозе 10 мг/сут. В группу сравнения вошли 20 пациентов с РА, сопоставимых по клиническим характеристикам и исходному уровню липидов, но не принимающих статины. В динамике исследовали липидные показатели крови, маркеры воспаления и повреждения сосудистой стенки, показатели жесткости артерий.

**Результаты.** Дислипидемия (ДЛП) обнаружена у 58,3% больных РА. Применение аторвастатина в комплексной терапии пациентов привело не только к уменьшению уровня атерогенных фракций холестерина, но и к существенному снижению уровня маркеров системного воспаления и повреждения эндотелия, активности заболевания. Показано положительное влияние 6-месячной терапии аторвастатином на эластические свойства артерий больных РА.

**Заключение.** Аторвастатин у больных РА с ДЛП оказывает позитивное влияние не только на липидный профиль крови, но и на выраженность воспаления и эластические свойства сосудов, активность заболевания.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, аторвастатин, дислипидемия, воспаление, жесткость артерий

## EFFECTS OF ATORVASTATIN IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND DYSLIPIDEMIA

N.M. Nikitina, A.P. Rebrov

Department of Hospital Therapy, Therapeutic Faculty,

V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Russian Agency for Health Care

**Objective:** to evaluate the basic and pleiotropic effects of atorvastatin in patients with rheumatoid arthritis (RA) and dyslipidemia (DLP).

**Subjects and methods.** The blood lipid profile was studied in 204 patients with RA. According to the found lipid disturbances, the patients were randomized into 2 groups. A study group comprised 30 patients receiving generic atorvastatin 10 mg/day as part of combination therapy. A comparison group included 20 RA patients matched for clinical characteristics and baseline lipid levels, who took no statins. Blood lipid parameters and the markers of inflammation, vascular wall damage, and artery rigidity were examined over time.

**Results.** DLP was found in 58.3% of the patients with RA. The use of atorvastatin in combination therapy resulted in not only a decrease in atherogenic cholesterol fractions, but also in a considerable reduction in the level of the markers of systemic inflammation and endothelial damage, and in disease activity. Six-month atorvastatin therapy showed a positive impact on the elastic properties of vessels in RA patients.

**Conclusion.** In RA patients with DLP, atorvastatin exerted a beneficial effect not only on the blood lipid profile, but also on the magnitude of inflammation and the elastic properties of vessels, and disease activity.

**Key words:** rheumatoid arthritis, atorvastatin, dyslipidemia, inflammation, arterial stiffness

### Введение

Несмотря на успехи современной медицины, ревматоидный артрит (РА) остается одним из самых распространенных и прогностически неблагоприятных заболеваний суставов. Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о более высокой частоте сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у больных РА, чем в общей популяции [1]. Накопленные к настоящему времени данные позволяют

утверждать, что причиной возникновения данной ситуации у больных РА является ускоренное развитие атеросклероза [2].

Для замедления атеросклеротического поражения сосудов и улучшения прогноза используют широкий спектр гиполипидемических препаратов [3], среди которых наиболее эффективными в настоящее время признаны статины [4]. Результаты отдельных клинических исследований демонстрируют благоприятные

эффекты статинов при РА [5, 6], в то же время сведения о применении статинов у данной категории больных остаются немногочисленными. Необходимо отметить, что в реальной клинической практике в лечении больных РА статины практически не используют в отличие от пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. По-видимому, это связано как с недостаточным опытом применения их у больных ревматологического профиля, так и с наличием определенных организационных вопросов ведения этих пациентов. Как назначать статины пациентам РА, получающим активную, а порой и агрессивную комбинированную терапию? Возможно ли проведение у них эскалационной терапии статинами? На эти вопросы пока нет однозначных ответов.

В то же время согласно полученным данным можно ожидать, что у больных РА эффект от использования статинов будет даже более выраженным за счет их противовоспалительных свойств в условиях хронического воспаления. Сегодня существует гипотеза о способности статинов снижать риск развития РА у больных с дислипидемией (ДЛП) благодаря их влиянию на процессы системного воспаления [7, 8].

Аторвастатин — синтетический статин III поколения — в настоящее время является одним из хорошо изученных в контролируемых клинических исследованиях препаратов у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) [9, 10], артериальной гипертензией (АГ) [11], сахарным диабетом 2-го типа [12]. Существуют доказательства регрессии коронарного атеросклероза на фоне применения высоких доз аторвастатина [13]. В литературе широко обсуждается вопрос о влиянии различных доз аторвастатина на уровни С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, некоторых факторов гемостаза, структурно-функциональные показатели сосудистой стенки у пациентов с ИБС и ДЛП [6, 14, 15]. В связи с появлением данных о более эффективном снижении концентрации СРБ в плазме крови на фоне проведения терапии аторвастатином у больных РА по сравнению с этим показателем у пациентов с ИБС можно ожидать открытия и других позитивных эффектов статинов у больных РА [16]. Это обуславливает интерес к изучению функции эндотелия и эластических свойств сосудистой стенки у пациентов с РА на фоне проведения у них терапии статинами [17].

**Цель исследования** — оценка основного и плейотропных эффектов аторвастатина у больных РА с ДЛП.

### Материалы и методы

На I этапе исследования для определения частоты встречаемости ДЛП был изучен липидный профиль крови у 204 больных с достоверным диагнозом РА, установленным в соответствии с критериями ACR [18], находившихся на лечении в ревматологическом отделении Саратовской областной клинической больницы.

Оценку активности РА осуществляли с использованием индекса DAS28 (Disease Activity Score), включающего 4 параметра: число болезненных и припухших суставов (из 28 оцениваемых), общую активность заболевания (по мнению пациента), измеряемую с помощью визуально-аналоговой шкалы от 0 до 100 мм, и показатель скорости оседания эритроцитов (СОЭ) [19].

Все пациенты получали противовоспалительную терапию по поводу РА: преднизолон в дозе, не превышающей 10 мг/сут, метотрексат в дозе 5–15 мг/нед (продолжительность приема — не менее 6 мес на момент начала исследования) в сочетании с фолиевой кислотой — 5 мг/нед. Терапия оставалась стабильной в течение всего периода наблюдения.

В случае выявления липидных нарушений (повышение уровней общего холестерина — ОХ >5 ммоль/л, холестерина в составе липопротеидов низкой плотности — ХС ЛПНП >3 ммоль/л, триглицеридов — ТГ >1,77 ммоль/л), сохраняющихся на фоне не менее 3-месячного периода проведения диетических мероприятий, больные РА были рандомизированы в 2 группы. В основную группу вошли 30 пациентов (10 мужчин и 20 женщин), средний возраст которых составил  $55,3 \pm 6,3$  года (от 44 до 74 лет), продолжительность РА —  $6,6 \pm 7,4$  года (от 6 мес до 32 лет). Наряду с противовоспалительной терапией по поводу РА в течение 24 нед больные получали также генерический аторвастатин, назначаемый в дозе 10 мг/сут однократно в вечернее время после ужина. Из 30 пациентов 26 завершили исследование, 4 — получали аторвастатин в течение 12 нед и самостоятельно прекратили прием препарата. В группу сравнения были включены 20 больных РА (4 мужчины и 16 женщин), не получавших статины и сопоставимых по возрасту ( $57,9 \pm 8,9$  года), средней продолжительности заболевания ( $6,4 \pm 5,9$  года) и применяемой по поводу РА противовоспалительной терапии с пациентами основной группы. Таким образом, пациенты основной группы и группы сравнения имели сходные клинические характеристики заболевания. У большинства больных отмечены умеренная и высокая активность заболевания: в основной группе показатель активности DAS28 составил  $5,40$  [3,75; 6,76], в группе сравнения —  $5,54$  [4,66; 6,38] ( $p=0,24$ ). Системные проявления РА выявлены у 6 больных в основной группе и у 4 — в группе контроля.

Критериями исключения из участия во II этапе исследования являлось наличие у пациентов различных форм ИБС, нарушений мозгового кровообращения, сахарного диабета, тяжелой неконтролируемой АГ. В исследование также не были включены больные, имеющие другие тяжелые сопутствующие заболевания, непереносимость статинов.

Всем пациентам проводили общеклиническое обследование, осуществляли контроль уровней печеночных трансаминаз (аланин- — АЛТ и аспартат- — АСТ аминотрансферазы), креатинина. Определение в сыворотке крови содержания ОХ, холестерина в составе

липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), ТГ, аполипопротеинов (апо-В и апо-А1), высокочувствительного СРБ (вчСРБ) проводили иммунотурбидиметрическим методом на анализаторе Hitachi с использованием реактивов фирм DDS и Diasis. Содержание ХС ЛПНП рассчитывали по формуле W. Friedwalds [20]. Забор крови осуществляли после 12-часового голодания пациента.

Исследовали уровень фибриногена, маркеры повреждения эндотелия — активность фактора Виллебранда с применением наборов реагентов НПО «Ренам» и число циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) по методике J. Hladovec (1978) [21]. Определение показателей жесткости артерий на основе анализа пульсовой волны, регистрируемой при проведении осциллометрии с использованием артериографа TensioClinic (Венгрия), выполняли с помощью оригинальной компьютерной программы TensioMed. Оценивали основные характеристики жесткости артерий: скорость распространения пульсовой волны в аорте (СПВА), а также индекс аугментации (ИА) как процентное отношение разницы между 2 пиками пульсовых волн (прямой и отраженной от периферии) и пульсового давления.

Лабораторные показатели и параметры жесткости артерий в основной группе исследовали исходно, затем через 4, 12 и 24 нед, а в группе сравнения — исходно и через 24 нед наблюдения.

Все пациенты подписывали форму информированного согласия на участие в исследовании. Проведение

работы было одобрено этическим комитетом Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского.

Обработку результатов осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 и Microsoft Excel с использованием описательных методов статистики и Т-теста для независимых выборок. Для показателей с нормальным распределением признака результаты представляли в виде средних значений и стандартного отклонения ( $M \pm \sigma$ ). Значения признака при отсутствии нормального распределения были представлены в виде медианы и интерквартильного размаха [25%; 75%]. При нормальном распределении применяли критерий t: парный — при изучении динамики показателей внутри группы, непарный — при сравнении независимых выборок (между исследовавшимися группами). При исследовании показателей с распределением, отличавшимся от нормального, использовали критерии Вилкоксона и Манна—Уитни.

### Результаты

ДЛП была выявлена у 119 (58,3%) больных РА. Следовательно, более половины пациентов с РА, госпитализированных в стационар, имеют нарушения липидного профиля крови, что делает актуальным применение у них статинов.

Характеристика больных основной группы и группы сравнения по липидным показателям, маркерам воспаления, повреждения эндотелия и жесткости артерий представлены в табл. 1.

Таблица 1. Сравнительная характеристика больных (исходные и конечные показатели)

Показатель	Основная группа		Группа сравнения	
	исходно	через 24 нед	исходно	через 24 нед
Липидные:				
ОХ, ммоль/л	6,06 ± 1,10	5,04 ± 1,01***	6,10 ± 0,66	5,76 ± 0,63
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,28 ± 0,34	1,40 ± 0,35	1,23 ± 0,43	0,85 ± 0,21**
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,43 ± 1,49	2,98 ± 0,80	3,89 ± 0,90	4,50 ± 1,41
ТГ, ммоль/л	1,76 ± 0,77	1,20 ± 0,41***##	1,41 ± 0,69	1,61 ± 0,86##
апо-А1, мг/дл	147,3 ± 27,2##	169,9 ± 41,6	178,3 ± 30,6	145,09 ± 46,70**
апо-В, мг/дл	112,5 ± 23,5	84,3 ± 12,2***	94,46 ± 21,60	106,3 ± 18,8
Маркеры воспаления:				
вчСРБ, мг/л	5,6 [1,8; 7,9]	3,35 [1,2; 9,9]	4 [3,5; 5,5]	4 [3; 4,5]
фибриноген, г/л	6,1 ± 2,6	3,78 ± 1,80 ***	5,7 ± 1,8	5,09 ± 2,00
Маркеры повреждения эндотелия:				
активность фактора Виллебранда, %	160 [132; 264]	133,5 [122; 135]	112 [112; 124]	112 [112; 124]
ЦЭК, 10 <sup>4</sup> /л	7,98 ± 7,41	3,86 ± 2,80*	4,8 ± 1,6	6,20 ± 1,33**
Эластичности артерий:				
ИА, %	0,98 ± 24,10	-18,25 ± 25,40**	-0,53 ± 28,75	6,39 ± 30,46
СПВА, м/с	12,3 ± 2,7	10,80 ± 3,31	12,69 ± 2,60	12,28 ± 3,12

Примечание. Здесь и далее: достоверность изменений показателей в процессе динамического наблюдения —

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$ . Достоверность различий между показателями основной группы и группы сравнения: # $p < 0,05$ ;

## $p < 0,01$ .

Таблица 2. Изменение липидных показателей крови у больных РА на фоне терапии atorвастатином

Показатель	Период наблюдения			
	исходно	4 нед	12 нед	24 нед
ОХ, ммоль/л	6,06±1,1	5,08±0,80***	5,03±1,01***	5,04±0,86***
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,28±0,34	1,19±0,55	1,40±0,30	1,40±0,35
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,43±1,49	2,41±1,42**	2,63±1,15*	2,39±1,21**
ТГ, ммоль/л	1,76±0,77	1,77±0,90	1,27±0,44	1,20±0,41*
Апо-А1, мг/дл	147,3±27,2	–	151,1±36,4	169,9±41,6
Апо-В, мг/дл	112,5±23,5	–	97,8±15,2	84,3±12,2*

По исходным показателям ОХ, ХС ЛПНП, ТГ, ХС ЛПВП больные основной группы и группы сравнения достоверно не различались. Динамика липидных показателей крови у больных РА на фоне терапии atorвастатином представлена в табл. 2.

Через 1 мес с момента начала терапии зарегистрировано значимое снижение уровня ОХ в среднем на 16,2%, а через 12 нед – на 17% по сравнению с исходным его уровнем ( $p<0,05$ ). К 24-й неделе наблюдения дополнительного снижения уровня ОХ не отмечено. Содержание ХС ЛПНП через 1 мес терапии снизилось более значимо, в среднем на 29,7% ( $p<0,01$ ) и оставалось на том же уровне в течение всего времени наблюдения. Уровень ТГ к 12-й неделе терапии также уменьшился более чем на 20%, к 24-й неделе наблюдения содержание его достигло статистически значимого снижения и составило  $1,20\pm 0,41$  ммоль/л ( $p<0,01$ ). При этом следует отметить, что в настоящем исследовании уровень ТГ превышал норму только у 2 пациентов основной группы и у 1 – группы сравнения. Таким образом, наличие клинически выраженного влияния статинов на уровень ТГ крови остается недоказанным. В то же время при сопоставимых исходных уровнях ТГ у больных обеих групп содержание ТГ к 24-й неделе наблюдения в основной группе было значимо ниже, чем в группе сравнения (см. табл. 1). Уровень ХС ЛПВП имел тенденцию

к повышению (с исходного значения  $1,28\pm 0,34$  до  $1,40\pm 0,35$  ммоль/л на 24-й неделе) на фоне приема atorвастатина ( $p>0,05$ ). Отмечены снижение уровня апо-В (со  $112,5\pm 23,2$  до  $84,3\pm 12,2$  мг/дл,  $p<0,05$ ) к 24-й неделе наблюдения и тенденция к повышению уровня апо-А1 (со  $147,3\pm 27,2$  до  $151,1\pm 36,4$  мг/дл на 12-й и  $169,9\pm 41,6$  мг/дл – на 24-й неделе терапии,  $p>0,05$ ) по сравнению с исходными показателями. У лиц группы сравнения тенденции были обратными.

Наряду с вполне ожидаемыми изменениями, происходящими в липидном профиле крови, наблюдалось снижение активности РА в группе пациентов, получающих в составе комбинированной терапии atorвастатин. Так, показатель DAS28 у пациентов основной группы снизился с 5,4 [3,75; 6,76] до 4,36 [2,43; 5,72] ( $p<0,01$ ). У больных группы сравнения к 24-й неделе наблюдения DAS28, напротив, оказался существенно выше и составил 6,00 [5,45; 6,61] ( $p<0,001$ ).

В табл. 3 отражена динамика маркеров системного воспаления и повреждения эндотелия у больных РА. Вопреки ожиданию, изменение уровня вЧСРБ на фоне терапии atorвастатином статистически было незначимым, хотя и отчетливо положительным. Это может быть связано с исходно невысоким ( $<10$  мг/л) содержанием вЧСРБ у большинства обследованных пациентов.

Таблица 3. Показатели воспаления и повреждения эндотелия крови у больных РА на фоне терапии atorвастатином

Показатель	Период наблюдения			
	исходно	4 нед	12 нед	24 нед
вЧСРБ, мл/л	5,6 [1,8; 7,9]	6,1 [2,0; 8,9]	4,7 [1,4; 7,8]	3,35 [1,2; 9,9]
Фибриноген, г/л	6,1±2,6	5,4±2,2	4,7±2,2*	3,78±1,80***
Активность фактора Виллебранда, %	186,0±91,5	179,2±52,3	151,3±51,1	144,7±82,2
ЦЭК, 10 <sup>4</sup> /л	7,98±7,41	6,00±3,71	5,86±4,20	3,86±2,80*

Таблица 4. Динамика параметров жесткости артерий на фоне терапии аторвастатином

Показатель	Период наблюдения			
	исходно	4 нед	12 нед	24 нед
ИА, %	0,98 ± 24,10	1,01 ± 22,60	5,61 ± 23,80	18,25 ± 25,40**
СПВА, м/с	12,3 ± 2,7	12,7 ± 3,4	11,35 ± 3,30	10,80 ± 3,31

Вместе с тем, начиная уже с 12-й недели терапии, зафиксировано уменьшение содержания в крови другого маркера воспаления – фибриногена. К 24-й неделе наблюдения изменения стали более отчетливыми. В то же время на 24-й неделе лечения у пациентов основной группы число ЦЭК в крови снизилось с  $7,98 \pm 7,14$  до  $3,86 \pm 2,80 \times 10^4/\text{л}$  ( $p < 0,05$ ) и наметилась тенденция к уменьшению активности фактора Виллебранда со 160 [132; 264] до 133,5 [122; 135] % ( $p > 0,05$ ). В группе сравнения существенных изменений уровней фибриногена, вчСРБ, активности фактора Виллебранда не наблюдалось, а количество ЦЭК, напротив, возрастало к 24-й неделе наблюдения.

Таким образом, на фоне проведения 24-недельной комбинированной терапии, включающей аторвастатин, у больных РА, наряду со снижением выраженности атерогенных сдвигов, отмечено уменьшение уровней маркеров повреждения эндотелия и системного воспаления, активности заболевания.

У пациентов, получающих стандартную терапию (группа сравнения), при повторном исследовании показателей жесткости артерий, проведенном через 24 нед, существенных изменений не выявлено. У больных, получающих противовоспалительную терапию в комбинации с аторвастатином (основная группа), напротив, зарегистрированы статистически значимые сдвиги (табл. 4). Установлены прирост ИА — в среднем на 17,6 % ( $p < 0,01$ ), уменьшение СПВА — на 12 % ( $p > 0,05$ ).

Переносимость аторвастатина была хорошей, клинически значимого изменения уровней трансаминаз и креатинина крови за время наблюдения не выявлено. У 3 пациентов основной группы через 1 мес терапии аторвастатином зафиксировано повышение уровня АСТ, однако превышения верхней границы нормы в 1,5 раза не было, поэтому отмены препарата не потребовалось. К 6 мес лечения показатели нормализовались. У 1 больного в день приема метотрексата отмечено возникновение тошноты. В связи с этим в день приема метотрексата больной исключил прием статина, после чего диспептические явления были полностью купированы.

#### Обсуждение

Данные нашего исследования подтверждают достаточно высокую распространенность ДЛП среди

больных РА. В последние годы в литературе большое внимание уделено обсуждению перспектив применения статинов для коррекции липидных нарушений у больных РА. В 2005 г. опубликованы результаты первого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования TARA (Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis) [5], в котором было показано, что применение аторвастатина у больных РА, наряду с липидснижающим действием, приводит к уменьшению СОЭ, уровня СРБ и индекса активности заболевания, что может являться важным шагом к снижению сердечно-сосудистого риска у данной категории пациентов. В то же время до настоящего момента у ревматологов не сложилось единого мнения в отношении показаний, рекомендуемых доз статинов у больных РА. При принятии решения о включении в комплексную терапию больного РА еще одного лекарственного средства следует учитывать высокую частоту встречаемости при РА коморбидных состояний, а также необходимость в постоянном приеме препаратов для купирования системного воспаления (глюкокортикоиды, цитостатические средства, биологические агенты), способных повлиять на переносимость терапии статинами.

На основании результатов многоцентровых исследований, проведенных у больных кардиологического профиля, был сделан вывод о том, что только «агрессивное» снижение уровня атерогенных фракций липопротеидов позволяет достигнуть стабилизации, а в ряде случаев — и регресса атеросклеротических изменений [13, 22, 23]. Возможен ли такой подход у больных РА? В исследовании TARA положительные противовоспалительные эффекты аторвастатина были продемонстрированы при использовании его в дозе 40 мг/сут [5]. На наш взгляд, применение высоких доз статинов у больных РА может быть ограничено повышенным риском развития побочных эффектов на фоне проведения базисной противовоспалительной терапии по поводу РА. Несмотря на использование в нашей работе низких (10 мг) суточных доз аторвастатина, выявлены отчетливые изменения как липидных показателей, так и маркеров воспалительной активности заболевания, что согласуется с данными рандомизированных исследований, проведенных у больных ИБС [6].

Кроме того, на фоне комплексной терапии, включающей аторвастатин, у больных РА было зарегистри-

ровано снижение числа ЦЭК, что может косвенно свидетельствовать об уменьшении выраженности повреждения эндотелия, его дисфункции, считающейся наиболее ранним «предиктором» атеросклеротического поражения сосудов [24]. Другим маркером дисфункции эндотелия и независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний является артериальная жесткость [25, 26]. По данным ряда исследований, длительная (12 мес) терапия статинами приводит к снижению СПВА у больных ИБС и АГ, имеющих ДЛП [27, 28]. Авторы связывают уменьшение жесткости аорты с оказываемым статинами противовоспалительным действием. В то же время в работе S. van Doornum et al. [29], результаты которой были опубликованы в 2004 г., показано, что при применении аторвастатина у пациентов с РА происходит улучшение эластических свойств артерий и снижение содержания ОХ и ХСЛПНП, однако эти изменения не сопровождаются достоверной динамикой уровня СРБ. По нашим данным, 6-месячная терапия аторвастатином приводит к снижению жесткости артерий независимо от снижения уровня СРБ. По-видимому, у больных РА целесообразным в настоящее время представляется назначение статинов в низких дозах в расчете не только на липидснижающее их действие, но и на плеiotропные, в частности противовоспалительные эффекты. В основе снижения сердечно-сосудистого риска у больных РА может лежать улучшение функции эндотелия и эластических свойств артерий на фоне приема статинов.

Проведенное исследование продемонстрировало хорошую переносимость и клиническую эффективность применения аторвастатина у больных РА с ДЛП. При этом не было выявлено серьезных побоч-

ных эффектов, что совпадает с имеющимися в литературе данными [6, 30, 31].

В настоящее время не вызывает сомнения необходимость проведения ежегодной оценки уровня сердечно-сосудистого риска у больных РА [32]. Вместе с тем вопрос о целесообразности обязательного применения статинов у данной категории пациентов не может считаться окончательно решенным до получения результатов крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, в которых оценивали бы эффекты влияния статинов на «жесткие» конечные точки (выживаемость, смертность), а также влияние их на рентгенологическое прогрессирование РА.

### Заключение

Включение в комплексную терапию больных РА аторвастатина не только приводит к значимому снижению уровней ОХ, ХСЛПНП, ТГ, апо-В, но и оказывает положительное влияние на уровень воспалительной активности заболевания благодаря снижению содержания белков острой фазы (СРБ и фибриногена). Использование аторвастатина в течение 6 мес способствует уменьшению признаков повреждения эндотелия и улучшению эластических свойств артерий.

Таким образом, аторвастатин представляет эффективное и безопасное липидснижающее средство, обладающее дополнительными свойствами у больных РА, что делает оправданным применение препарата не только с точки зрения его антиатерогенного действия, но и с позиции вероятности положительного влияния на течение самого РА за счет наличия плеiotропных эффектов.

## ЛИТЕРАТУРА

- Maradit-Kremers H., Nicola P.J., Crowson C.S., et al. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: A population-based study. *Arthritis Rheum* 2005;52:722–32.
- Gonzalez-Gay M.A., Gonzalez-Juanatey C., Martin J. Rheumatoid arthritis: the disease associated with accelerated atherogenesis. *Semin Arthritis Rheum* 2005;35:8–17.
- Vaughan C.J., Gotto A.M., Basson C.T. The evolving role of statins in the management of atherosclerosis. *J Am Col Cardiol* 2000;35:1–10.
- Шевченко О.П., Шевченко А.О. Статины. Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы. М.: Реафарм, 2002.
- McCarty D.W., McInnes I.B., Madhok R., et al. Trial of atorvastatin in rheumatoid arthritis (TARA): double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2004;63(12):1571–5.
- Сусеков А.В., Зубарева М.Ю., Трипотень М.М. и др. Рандомизированное исследование ФАРВАТЕР. Часть 1. Влияние аторвастатина 10 и 20 мг/сут на уровень липидов, С-реактивного белка и фибриногена у больных ишемической болезнью сердца и дислипидемией. *Кардиология* 2006;(9):4–10.
- Jick S.S., Choi H., Li L., et al. Hyperlipidaemia, statin use and the risk of developing rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:546–51.
- Nurmohamed M.T., Dijkman B.A. Dyslipidaemia, statins and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68(4):453–5.
- Schwartz G.G., Olsson A.G., Ezekowitz M.D., et al.; Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACLE) Study Investigators. Effects of Atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACLE study: a randomised controlled trial. *JAMA* 2001;285(13):1711–8.
- LaRosa J.C., Grundy S.M., Waters D.D., et al.; Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352(14):1425–35.
- Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R., et al.; ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149–58.
- Collhoun H.M., Betteridge D.J., Durrington P.N., et al.; CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685–96.

13. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Schoenhagen P., et al.; REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291(9):1071–80.
14. Кухарчук В.В., Каминный А.И. Оценка гиполипидемической эффективности и безопасности различных доз аторвастатин. *Кардиология* 2007;47(10):51–3.
15. Самойленко Е.Ю., Наумов В.Г., Творогова М. Г. и др. Влияние терапии аторвастатином на показатели постпрандиальной липемии и факторы воспаления у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология* 2007;(2):4–8.
16. Татунов В.С., Попкова Т.В., Новикова Д.С. и др. Сравнительная оценка противовоспалительного действия низко- и высокодозовых вариантов применения аторвастатина при ишемической болезни сердца и ревматоидном артрите. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2008;7(5):43–8.
17. Hermann F., Forster A., Chenevard R., et al. Simvastatin improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(3):461–4.
18. Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A., et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315–24.
19. Клинические рекомендации: Ревматология. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005.
20. Thompson G.R. Handbook of hyperlipidemia. London: Current Science Ltd, 1990.
21. Hladovec J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions. *Physiol Bohemoslov* 1978;27:140–4.
22. Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H., et al.; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350(15):1495–504.
23. Khush K.K., Waters D. Lessons from the PROVE-IT trial. Higher dose of potent statin better for high-risk patients. *Cleve Clin J Med* 2004;1(8):609–16.
24. Иванова О.В., Соболева Г.Н., Карпов Ю.А. Эндотелиальная дисфункция – важный этап развития атеросклеротического поражения сосудов (обзор литературы). *Терапевтический архив* 1997;(6):75–8.
25. Van Doornum S., McColl G., Jenkins A., et al. Screening for atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis: comparison of two in vivo tests of vascular function. *Arthritis Rheum* 2003;48(9):72–80.
26. Arnett D.K., Evans G.W., Riley W.A. Arterial stiffness: a new cardiovascular risk factor? *Am J Epidemiol* 1994; 140:669–82.
27. Hongo M., Tsutsui H., Mawatari E., et al. Fluvastatin improves arterial stiffness in patients with coronary artery disease and hyperlipidemia : a 5-year follow-up study. *Circ J* 2008;72(5):722–8.
28. Ichihara A., Hayashi M., Koura Y., et al. Long-term effects of statins on arterial pressure and stiffness of hypertensives. *J Hum Hypertens* 2005;19(2):103–9.
29. Van Doornum S., McColl G., Wicks I.P. Atorvastatin reduces arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1571–5.
30. Улубиева Е.А., Хетагурова З.В., Габараева Л.Н. Статины в комплексном лечении ревматоидного артрита. Актуальные проблемы современной ревматологии: Сборник научных работ. Выпуск XXIII. Вологодград, 2006.
31. Дядык А.И., Багрий А.Э., Стуликова Е.Л. и др. Применение аторвастатина у больных ревматоидным артритом. *Украинский ревматологический журнал* 2006;3(25):38–41.
32. Peters M.J., Symmons D.P., McCarey D., et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:325–31.