

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ СИМВАСТАТИНА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ – ОТКРЫТОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Ширинский И.В.¹, Желтова О.И.¹, Ширинский В.С.¹,
Козлов В.А.²

ГУ «Научно-исследовательский институт клинической иммунологии СО РАМН», г. Новосибирск

¹ Лаборатория клинической иммунофармакологии

² Лаборатория регуляции иммунопоэза

Резюме. Данные о противовоспалительных и иммуномодулирующих эффектах статинов послужили основанием для их использования при некоторых аутоиммунных заболеваниях. Опыт применения симвастатина при ревматоидном артрите (РА) ограничен единичными работами. Целью настоящего исследования являлось изучение эффективности и безопасности симвастатина у больных активным РА, получавших болезнь-модифицирующие препараты. В открытом сравнительном исследовании 33 пациента с активным РА принимали симвастатин в дозе 40 мг в сутки в течение 12 недель. Группа исторического контроля была сформирована из 9 пациентов, получавших плацебо в сочетании с болезнь-модифицирующей терапией. Группы сравнения не отличались по демографическим показателям и активности болезни. У больных, принимавших симвастатин, в конце лечения выявлялось достоверно более выраженное, по сравнению с контролем, снижение индекса активности болезни с 28-суставным счетом (DAS28) и оценки активности болезни врачом. Размер эффекта по DAS28 составил 0,76 (95% доверительный интервал 0,01-1,5), что можно расценивать как умеренное снижение активности заболевания. Таким образом, применение симвастатина в сочетании с традиционными болезнь-модифицирующими препаратами приводит к уменьшению активности РА. Однако для окончательного выяснения места симвастатина в комбинированной терапии РА требуются дополнительные исследования.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, статины, болезнь-модифицирующие препараты.

Shirinsky I.V., Zheltova O.I., Shirinsky V.S., Kozlov V.A.

EFFICACY AND SAFETY OF SIMVASTATIN IN RHEUMATOID ARTHRITIS: AN OPEN-LABEL, CONTROLLED STUDY

Abstract. Recently discovered immunomodulating and anti-inflammatory properties of statins have resulted in application of these drugs for treatment of autoimmune disorders. There are few studies investigating therapeutic potential of simvastatin in rheumatoid arthritis (RA). In present study, we investigated efficacy and safety of simvastatin in active RA patients treated with conventional disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs). Thirty-three patients were enrolled into an open-label, controlled study. The patients received treatment with 40 mg of simvastatin daily for 12 weeks. A group of historical controls consisted of nine patients taking placebo combined with disease-modifying therapy. No differences in demographic characteristics and disease activity were observed between the two groups. By the end of therapy (12 weeks), simvastatin-treated patients exhibited a significant reduction in disease activity scores with 28-joint counts (DAS28), and according to physician's assessment of disease, as compared with control group. The estimate of treatment effect (DAS28 scores) was 0.76 (95% confidence

Адрес для переписки:

Ширинский Иван Валерьевич
630099, г. Новосибирск, Ядринцевская, 14,
ГУ НИИ клинической иммунологии СО РАМН.
Тел.: 7 (383) 228-25-47 (раб.), 226-17-69 (дом.).
Факс: 7 (383) 228-25-47.
E-mail: ishirinsky@mail.ru

interval 0.01-1.5), thus corresponding to moderate decrease in disease activity. In conclusion, combination therapy with simvastatin and conventional DMARDs results into decreased RA activity. However, additional studies are required in order to specify exact role of simvastatin in RA treatment. (*Med. Immunol.*, vol. 10, N 4-5, pp 477-482)

Введение

В процессе изучения механизмов липид-снижающего действия ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А редуктазы (статинов) были обнаружены их новые свойства, опосредованные снижением продукции промежуточных продуктов синтеза холестерина – изопреноидов. Подавляя синтез изопреноидов, статины оказывают противовоспалительное и иммуномодулирующее действие [11]. Эти данные послужили основанием для изучения эффективности и безопасности некоторых статинов при аутоиммунных заболеваниях – рассеянном склерозе [18], ревматоидном артрите (РА) [16, 20] и псориазе [19]. Опыт использования симвастатина при РА ограничен несколькими пилотными исследованиями с дизайном «до-после», показавшими связь приема препарата с клиническим улучшением [13]. Для подтверждения результатов этих испытаний нами было проведено контролируемое исследование эффективности и безопасности симвастатина у больных активным РА, получавших болезнь-модифицирующие препараты (DMARD, disease-modifying antirheumatic drugs).

Материалы и методы

В открытое сравнительное исследование с историческим контролем было включено 33 пациента с активным РА. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом нашего учреждения. Перед включением в исследование все пациенты подписали форму добровольного информированного согласия.

Основными критериями включения были возраст от 18 до 80 лет; РА, удовлетворяющий пересмотренным критериям Американской Коллегии Ревматологов 1987 года [4]; активный РА, определяемый как: число припухших суставов ≥ 6 плюс одно из перечисленного:

- число болезненных суставов ≥ 9 ;
- утренняя скованность ≥ 30 минут;
- СОЭ ≥ 28 мм/час.

Пациенты могли получать любые DMARD в стабильной дозировке за 1 месяц до включения в исследование. В течение исследования запрещалось увеличивать дозу DMARD или принимать новые DMARD.

Дополнительно к проводимой терапии пациентам опытной группы назначался симвастатин в дозе 40 мг однократно в сутки в течение 12 недель.

Первичной конечной точкой было изменение индекса активности болезни с 28-суставным счетом (disease activity score with 28 joint count, DAS28),

основанного на числе припухших и болезненных суставов, уровне СОЭ и общей оценке состояния здоровья пациентом по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) [17]. Помимо этого, у пациентов регистрировали продолжительность утренней скованности, уровень боли по ВАШ, степень влияния артрита на качество жизни с помощью опросника состояния здоровья (Health Assessment Questionnaire, HAQ) [9], активность болезни, оцениваемую по ВАШ пациентом и врачом. Проводилась оценка ответа на лечение в соответствии с критериям Европейской Антиревматической лиги (European League Against Rheumatism, EULAR) [21].

На каждом визите осуществлялась оценка безопасности, включавшая клиническое обследование, определение активности трансаминаз в сыворотке крови. Визиты проводились 1 раз в 4 недели.

Перед началом исследования был проведен предварительный расчет количества пациентов в группе симвастатина, который бы позволил с мощностью 80% выявить различие изменения DAS28 в 0,8 баллов между опытной и контрольной группами, при их соотношении 3 : 1. Предполагаемый размер эффекта (различие по DAS28 в 0,8 баллов) при приеме симвастатина был определен нами на основании результатов проведенного ранее пилотного испытания [20]. Было подсчитано, что для обеспечения необходимой мощности исследования в опытную группу следует включить 30 больных.

Группа исторического контроля была сформирована из 9 пациентов, принимавших плацебо в сочетании с DMARD во время участия в рандомизированных исследованиях II фазы, проводимых в нашем учреждении.

Для сравнения непрерывных параметров использовался непараметрический критерий Манна–Уитни. Для выявления различий между категориальными параметрами применялся критерий χ^2 . Статистический анализ и построение графиков проводились с помощью компьютерной программы GraphPad Prism 4 (США).

Результаты

В исследование было включено 33 пациента с активным ревматоидным артритом. Средний возраст пациентов составил 54,45 лет (от 26 до 72), средняя продолжительность заболевания ревматоидным артритом составила около 10 лет (от 1,5 до 26 лет).

Базовые характеристики пациентов представлены в таблице 1. Больные были сопоставимы по демографическим данным, активности РА и принимаемым DMARD.

ТАБЛИЦА 1. ИСХОДНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ В СРАВНИВАЕМЫХ ГРУППАХ

Параметры	Симвастатин (n = 33)	Контроль (n = 9)
Демографические данные:		
Возраст, М±m, лет	54,45±2,06	58±3,83
Пол:		
Мужчины, n (%)	3 (9,1%)	2 (22,2%)
Женщины, n (%)	30 (90,9%)	9 (77,8%)
Длительность заболевания, М±m, лет	9,88±1,14	12,8±3,94
Клинические данные:		
Число болезненных суставов, М±m	19,55±1,11	18,8±1,53
Число припухших суставов, М±m	11,76±0,68	12,67±1,35
Утренняя скованность, М±m, мин	391,06±85,65	323,3±147,28
Оценка боли (ВАШ), М±m, мм	53,45±3,13	53,4±8,51
Оценка активности заболевания врачом (ВАШ), М±m, мм	64,85±2,09	63,3±3,33
Оценка общего состояния пациентом (ВАШ), М±m, мм	62,36±2,3	61,6±4,58
Оценка по шкале HAQ, М±m	1,7±0,10	1,6±0,22
DAS 28, М±m	6,79±0,14	6,95±0,23
Лабораторные данные:		
СОЭ, М±m, мм/ч	43,6±4,14	54,38±5,63
Базисная терапия:		
Метотрексат, n (%)	21 (63,6%)	7 (63,8%)
Сульфасалазин, n (%)	8 (24,3%)	1 (11,1%)
Комбинированная терапия, n (%)	4 (12,1%)	1 (11,1%)

Примечание: М – среднее значение, m – стандартная ошибка среднего.

У больных, принимавших симвастатин, по сравнению с контролем, на 12 неделе лечения выявлялось достоверно более выраженное снижение DAS28 (рис. 1). Размер эффекта соста-

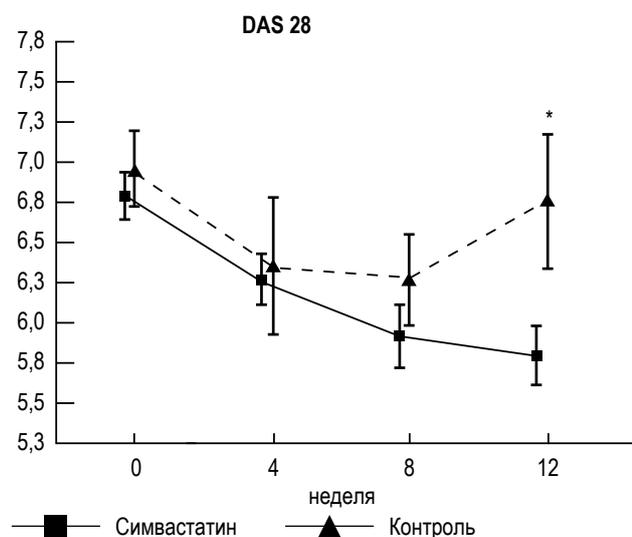


Рисунок 1. Изменение DAS28 в динамике лечения

Примечание. * – $p < 0,05$.

вил 0,76 (95% доверительный интервал 0,01-1,5), что в соответствии с критериями Cohen следует считать умеренным эффектом [7]. Терапия симвастатином на 12 неделе приводила к статистически значимому улучшению оценки активности болезни врачом (рис. 2).

У 33% больных опытной группы и у 22% пациентов группы контроля зарегистрирован умеренный ответ в соответствии с критериями EULAR.

При анализе изменений индивидуальных компонентов DAS28 в динамике лечения была выявлена тенденция к снижению таких показателей, как число припухших суставов и СОЭ (рис. 3). Изменений других параметров клинической эффективности не было выявлено (рис. 2, 3).

За время участия в исследовании у нескольких пациентов были зарегистрированы клинически значимые нежелательные события, предположительно связанные с приемом симвастатина. У двух больных после 4 недели приема исследуемого препарата было выявлено повышение активности трансаминаз более 3 верхних границ нормы, потребовавшее уменьшение дозы препарата в одном случае и отмены – в другом. Одна

пациентка отказалась от приема симвастатина из-за развития выраженной тошноты. Клинические данные пациентов, прекративших прием препарата, были включены в анализ.

Обсуждение

Таким образом, установлено, что дополнительное назначение к традиционной болезнью-модифицирующей терапии симвастатина в дозе 40 мг в сутки снижает активность РА.

В последнее десятилетие получены данные об ингибирующем действии статинов на разнообразные функции клеток иммунной системы — лимфоцитов, макрофагов, натуральных киллеров, нейтрофилов, а также эндотелиоцитов. Иммуномодулирующие эффекты статинов обусловлены снижением синтеза промежуточных продуктов синтеза холестерина — изопреноидов [11]. Они осуществляют пренилирование ряда внутриклеточных белков, выполняющих роль «молекулярных переключателей» и участвующих в процессах пролиферации, дифференцировки и направленного движения разных клеток, реализующих воспаление [2]. Статины подавляют презентацию антигена и смещают баланс Т-хелперов в сторону усиления активности Т-хелперов второго типа (Th2) и уменьшения активности Т-хелперов первого типа (Th1) [12, 15]. Нами было показано,

что статины преимущественно действуют на антигенспецифическую активацию лимфоцитов, поскольку уменьшают коллаген-II-индуцированную пролиферацию мононуклеаров периферической крови и продукцию ими $IFN\gamma$ *in vitro* [1].

Эти сведения привели к ряду работ, в которых изучалась эффективность статинов при различных моделях экспериментальных аутоиммунных заболеваний, ассоциированных с повышением активности Th1-лимфоцитов [3, 5]. Данные о противовоспалительном эффекте статинов при артрите, индуцированном коллагеном II типа у мышей [14], послужили обоснованием для изучения эффективности этой группы препаратов при РА.

McCarey et al. было проведено двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование эффективности аторвастатина у больных с активным РА. По сравнению с плацебо, терапия аторвастатином снижала DAS28 на 0,52. EULAR-ответ был зарегистрирован у 31% пациентов опытной группы и у 10% больных, получавших плацебо [16]. В нашем исследовании наблюдалась схожая частота EULAR-ответа, однако снижение DAS28 было более выраженным. Можно предположить, что это обусловлено индивидуальными различиями фармакодинамических характеристик препаратов группы статинов. Так, в одной экспериментальной работе показано снижение активности коллаген

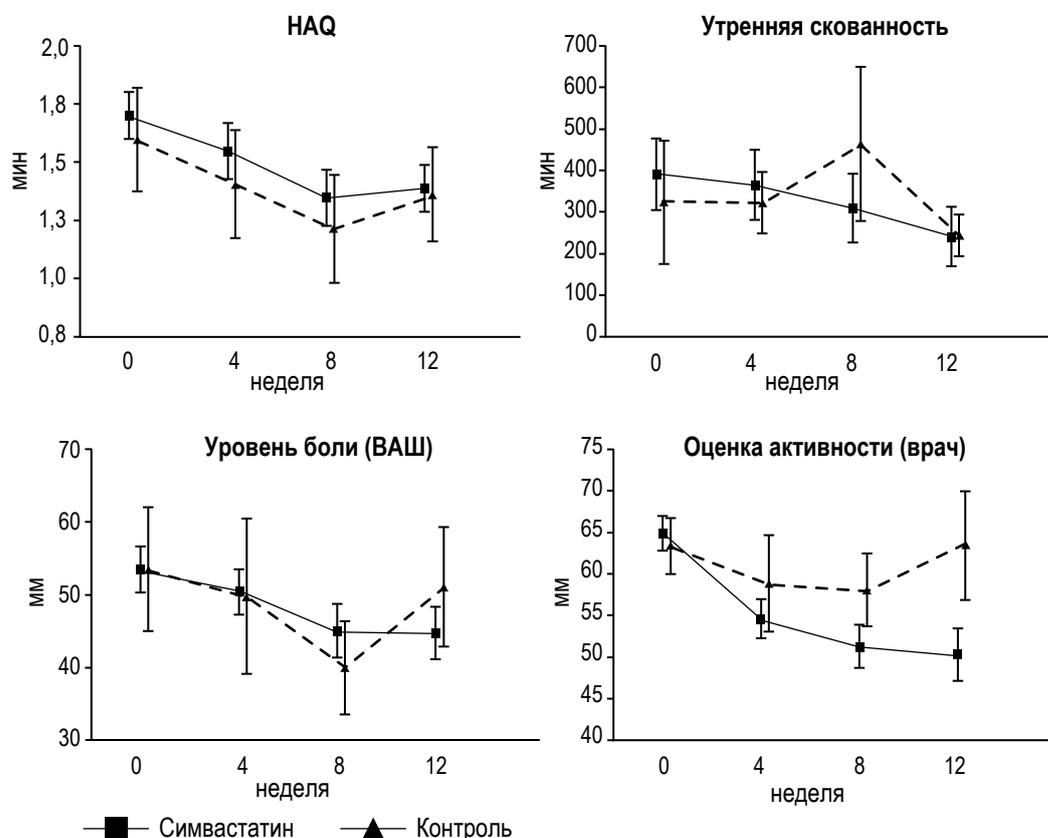


Рисунок 2. Изменение значений параметров клинической эффективности в динамике лечения

П-индуцированного артрита у мышей при использовании симвастатина, но не аторвастатина или розувастатина [6]. Симвастатин, по сравнению с другими статинами, обладает большей способностью ингибировать молекулу LFA-1, играющую важную роль в активации Т-лимфоцитов и миграции лейкоцитов в очаг воспаления [22].

Данные нашего исследования согласуются с результатами работы Kanda et al., которые назначали симвастатин в дозе 10 мг в сутки 8 больным активным РА, получающим DMARD [13]. Авторы показали, что единственным клиническим параметром, который достоверно улучшался после терапии симвастатином, было число болезненных суставов. В нашем исследовании при анализе компонентов DAS28 наибольшая тенденция к уменьшению в динамике лечения зарегистрирована при оценке числа припухших суставов. Известно, что статины оказывают анальгетическое действие при адьювантном артрите у крыс [6]. Следует отметить, что в работе Kanda et al. [13] доза симвастатина была в 4 раза меньше, чем в нашем исследовании. Можно предположить, что статины способны уменьшать воспаление в более высоких дозах, в то время низкие дозы оказывают преимущественно обезболивающее действие. Необходимо подчеркнуть, что РА является независимым фактором риска развития атеросклероза и обусловленных им сердечно-

сосудистых заболеваний [8, 10]. Это является еще одним обоснованием использования статинов при РА и в ряде работ продемонстрировано их липид-корректирующее действие при этом заболевании [13, 16].

Заключение

Таким образом, применение симвастатина в дополнение к традиционными болезнью-модифицирующими препаратами приводит к уменьшению активности РА. Учитывая противовоспалительные, иммуномодулирующие и атерогенные эффекты статинов, представляется перспективным дальнейшее изучение их эффективности при РА и выбор оптимальных схем лечения. Помимо этого, многоцелевое действие статинов позволяет предполагать, что их использование может улучшить такие фармако-экономические параметры, как «стоимость-эффективность», «минимизация затрат».

Список литературы

1. Ширинский И.В., Ширинский В.С. Ингибирование 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А редуктазы снижает активацию лимфоцитов у больных ревматоидным артритом за счет снижения концентрации изопреноидов // Мед. иммунология. — 2007. — Т. 9, № 2-3. — С. 357.

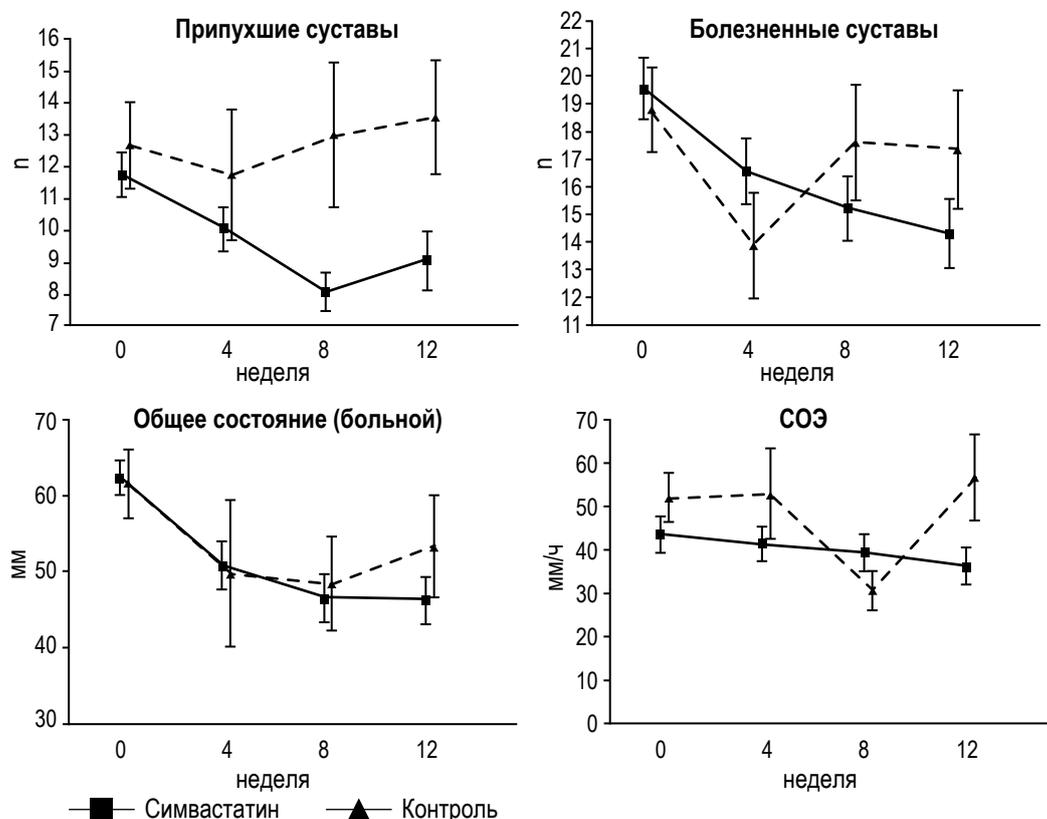


Рисунок 3. Изменение компонентов DAS28 в динамике лечения

2. Фаллер Д.М., Шилдс Д. Молекулярная биология клетки. – М.: Бином-Пресс, 2006. – 256 с.
3. Aktas O., Waiczies S., Smorodchenko A., Dorr J., Seeger B., Prozorovski T., Sallach S., Endres M., Brocke S., Nitsch R., Zipp F. Treatment of relapsing paralysis in experimental encephalomyelitis by targeting Th1 cells through atorvastatin // *J. Exp. Med.* – 2003. – Vol. 197. – P. 725-733.
4. Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A., McShane D.J., Fries J.F., Cooper N.S., Healey L.A., Kaplan S.R., Liang M.H., Luthra H.S., et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* – 1988. – Vol. 31, N 3. – P. 315-324.
5. Azuma R.W., Suzuki J., Ogawa M., Futamatsu H., Koga N., Onai Y., Kosuge H., Isobe M. HMG-CoA reductase inhibitor attenuates experimental autoimmune myocarditis through inhibition of T cell activation // *Cardiovasc. Res.* – 2004. – Vol. 64. – P. 412-420.
6. Barsante M.M., Roffe E., Yokoro C.M., Tafuri W.L., Souza D.G., Pinho V., Castro M.S., Teixeira M.M. Anti-inflammatory and analgesic effects of atorvastatin in a rat model of adjuvant-induced arthritis // *Eur. J. Pharmacol.* – 2005. – Vol. 516. – P. 282-289.
7. Cohen J. A power primer // *Psychol. Bull.* – 1992. – Vol. 112. – P. 155-159.
8. Dessein P.H., Stanwix A.E., Joffe B.I. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis versus osteoarthritis: acute phase response related decreased insulin sensitivity and high-density lipoprotein cholesterol as well as clustering of metabolic syndrome features in rheumatoid arthritis // *Arthritis Res.* – 2002. – Vol. 4. – P. R5.
9. Fries J.F., Spitz P., Kraines R.G., Holman H.R. Measurement of patient outcome in arthritis // *Arthritis Rheum.* – 1980. – Vol. 23. – P. 137-145.
10. Georgiadis A.N., Papavasiliou E.C., Lourida E.S., Alamanos Y., Kostara C., Tselepis A.D., Drosos A.A. Atherogenic lipid profile is a feature characteristic of patients with early rheumatoid arthritis: effect of early treatment – a prospective, controlled study // *Arthritis Res Ther.* – 2006. – Vol. 8. – P. R82.
11. Greenwood J., Steinman L., Zamvil S.S. Statin therapy and autoimmune disease: from protein prenylation to immunomodulation // *Nat. Rev. Immunol.* – 2006. – Vol. 6. – P. 358-370.
12. Hakamada-Taguchi R., Uehara Y., Kuribayashi K., Numabe A., Saito K., Negoro H., Fujita T., Toyooka T., Kato T. Inhibition of hydroxymethylglutaryl-coenzyme a reductase reduces Th1 development and promotes Th2 development // *Circ. Res.* – 2003. – Vol. 93. – P. 948-956.
13. Kanda H., Hamasaki K., Kubo K., Tateishi S., Yonezumi A., Kanda Y., Yamamoto K., Mimura T. Antiinflammatory effect of simvastatin in patients with rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* – 2002. – Vol. 29. – P. 2024-2026.
14. Leung B.P., Sattar N., Crilly A., Prach M., McCarey D.W., Payne H., Madhok R., Campbell C., Gracie J.A., Liew F.Y., McInnes I.B. A novel anti-inflammatory role for simvastatin in inflammatory arthritis // *J. Immunol.* – 2003. – Vol. 170. – P. 1524-1530.
15. Liu W., Li W.M., Gao C., Sun N.L. Effects of atorvastatin on the Th1/Th2 polarization of ongoing experimental autoimmune myocarditis in Lewis rats // *J. Autoimmun.* – 2005. – Vol. 25. – P. 258-263.
16. McCarey D.W., McInnes I.B., Madhok R., Hampson R., Scherbakov O., Ford I., Capell H.A., Sattar N. Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomised placebo-controlled trial // *Lancet.* – 2004. – Vol. 363. – P. 2015-2021.
17. Prevoo M.L., van 't Hof M.A., Kuper H.H., van Leeuwen M.A., van de Putte L.B., van Riel P.L. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* – 1995. – Vol. 38. – P. 44-48.
18. Sena A., Pedrosa R., Graca Morais M. Therapeutic potential of lovastatin in multiple sclerosis // *J. Neurol.* – 2003. – Vol. 250. – P. 754-755.
19. Shirinsky I.V., Shirinsky V.S. Efficacy of simvastatin in plaque psoriasis: a pilot study // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2007. – Vol. 57. – P. 529-531.
20. Shirinsky I.V., Zheltova O.I., Shirinsky V.S. Efficacy and safety of simvastatin in the treatment of rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* – 2007. – Vol. 66 (suppl. II). – P. 448.
21. van Gestel A.M., Prevoo M.L., van 't Hof M.A., van Rijswijk M.H., van de Putte L.B., van Riel P.L. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria // *Arthritis Rheum.* – 1996. – Vol. 39. – P. 34-40.
22. Weitz-Schmidt G., Welzenbach K., Brinkmann V., Kamata T., Kallen J., Bruns C., Cottens S., Takada Y., Hommel U. Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site // *Nat. Med.* – 2001. – Vol. 7. – P. 687-692.

поступила в редакцию 25.04.08

принята к печати 03.05.2008