

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СТАТИНОВ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ – ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Ширинский И.В., Желтова О.И., Соловьева Н.Ю.,
Ширинский В.С., Козлов В.А.

Лаборатория клинической иммунофармакологии ГУ НИИ клинической иммунологии СО РАМН, г. Новосибирск

Резюме. Статины используются для снижения уровня холестерина и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. В последние годы были открыты иммуномодулирующие и противовоспалительные свойства статинов, обосновывающие возможность их применения при аутоиммунных заболеваниях. Нами изучалась эффективность и безопасность симвастатина в дозе 40 мг/сут. при активном ревматоидном артрите (РА) на фоне приема стабильных доз болезнь-модифицирующих препаратов. После 12 недель терапии симвастатином было зарегистрировано статистически значимое снижение индекса активности болезни на 0,89 баллов, улучшение качества жизни и уменьшение уровня боли. Для подтверждения эффективности и безопасности симвастатина при активном РА требуется проведение крупномасштабных контролируемых рандомизированных испытаний.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктаза, статины, лечение.

Shirinsky I.V., Zheltova O.I., Solovieva N.Yu., Shirinsky V.S., Kozlov V.A.

CLINICAL EFFICIENCY OF STATINS IN RHEUMATOID ARTHRITIS: A PILOT STUDY

Abstract. Statins are widely used to lower lipid levels and prevent cardiovascular disease. Recently described anti-inflammatory and immunomodulating properties of statins substantiate their application as a potentially novel treatment for autoimmune diseases. We evaluated efficacy and safety of simvastatin (40 mg daily) in patients with active rheumatoid arthritis (RA), as a supplement to stable doses of disease-modifying antirheumatic drugs. After 12 weeks of treatment, there was registered a significant decrease in disease activity score (by 0.89 points), improvement of life quality, and attenuation of pain levels. To confirm efficacy and safety of simvastatin in active RA, a large-scale controlled randomized study should be performed. (*Med. Immunol., 2007, vol. 9, N 4-5, pp 505-508*)

Введение

Ревматоидный артрит (РА) является хроническим воспалительным заболеванием суставов неизвестной этиологии, в развитии которого играет роль генетическая предрасположенность и триггерные воздействия [5]. В патогенезе РА задействован ряд провоспалительных цитокинов, хемокинов. Инфильтрация сино-

виальной оболочки Т-лимфоцитами и макрофагами, их активация приводит к увеличению локальной концентрации IL-1, -2, -6 и -8, фактора некроза опухоли альфа (TNF α) [1]. Эти молекулы усиливают воспаление синовиальной оболочки и пролиферацию синовиоцитов, разрушение хряща и кости, приводят к развитию системных эффектов. Ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы (статины) снижают заболеваемость сердечно-сосудистыми заболеваниями и связанную с ними смертность [3, 12, 13]. Основные фармакологические эффекты статинов обусловлены их липидоснижающим действием, однако накоплено достаточное количество данных, свидетельствующих о противовоспалительной и иммуномодулирующей

Адрес для переписки:

Лаборатория клинической иммунофармакологии
ГУ НИИ клинической иммунологии СО РАМН.
630099, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14.
Тел./факс: 7 (3832) 28-25-47.
E-mail: ishirinsky@mail.ru

активности данной группы препаратов [9, 10]. Результаты этих исследований послужили основанием для проведения работ, изучавших эффективность статинов при экспериментальном артрите и в клинике [6, 7].

Задачей настоящего исследования являлось изучение эффективности и безопасности использования симвастатина у больных РА, принимающих постоянную дозу болезнь-модифицирующих препаратов.

Материалы и методы

В пилотное исследование «до-после» были включены 16 больных ревматоидным артритом (15 женщин и 1 мужчина) в возрасте от 26 до 71 года со средней продолжительностью болезни 9 лет.

Основные критерии включения:

– РА, удовлетворяющий критериям Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR):

– активный РА, определяемый как число припухших суставов ≥ 6 (из 28) плюс одно из ниже перечисленного:

- число болезненных суставов ≥ 6 (из 28)
- утренняя скованность ≥ 30 мин
- СОЭ ≥ 28 мм/ч

– пациенты могли получать любые болезнь-модифицирующие препараты в стабильной дозировке за три месяца до включения в исследование.

Четырнадцать больных (87,5%) получали метотрексат в дозе 7,5–20 мг в неделю, двое пациентов

(12,5%) – сульфасалазин 1000–2000 мг в день более трех месяцев до включения в исследование.

В дополнение к этой терапии больным назначался симвастатин (Симвагексал, Nexal) в дозе 40 мг ежедневно в течение 12 недель. Первичной конечной точкой было изменение индекса активности болезни DAS28, основанного на числе припухших и болезненных суставов, уровня СОЭ и общей оценке состояния здоровья пациентом. Помимо этого, у пациентов регистрировали продолжительность утренней скованности, уровень боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), уровень влияния артрита на качества жизни с помощью опросника HAQ (опросник состояния здоровья, Health Assessment Questionnaire), активность болезни, оцениваемую пациентом и врачом. На каждом визите осуществлялась оценка безопасности, включавшая клиническое обследование, определение содержания трансаминаз в сыворотке крови. Визиты проводились 1 раз в 4 недели.

СОЭ определялась по методу Westergren, содержание TNF α , IFN γ , IL-8, IL-6 в сыворотке крови методом ELISA с использованием реагентов фирмы «Вектор-Бест» в соответствии с инструкциями производителя.

Статистическая обработка материалов исследования проводилась с помощью программы GraphPad Prism (США).

Результаты

Средний показатель DAS28 до начала терапии составил 6,9 баллов, что соответствует умеренной и высокой степени активности болезни по отечественной классификации [2]. Уже на восьмой неделе лечения выявлено достоверное снижение DAS28 на 0,79 баллов, ставшее более выраженным к концу лечения, составив 0,89 баллов (рис. 1). При этом умеренный ответ в соответствии с критериями Европейской Антиревматической Лиги (EULAR) [15] наблюдался у 40% больных. Были зарегистрированы статистически значимые снижения показателя HAQ на 12 неделе и уровня боли на 8 и 12 неделях лечения (рис. 1). Изменений продолжительности утренней скованности, оценки активности болезни врачом не было выявлено. У части пациентов наблюдалось снижение сывороточной концентрации TNF α , IFN γ , IL-8 и IL-6, не достигшее статистической значимости (рис. 2).

Симвастатин хорошо переносился больными, лишь у одной пациентки после 4-х недель применения препарата было зарегистрировано более чем 3-кратное повышение активности АЛТ в сыворотке крови, вследствие чего прием препарата был отменен.

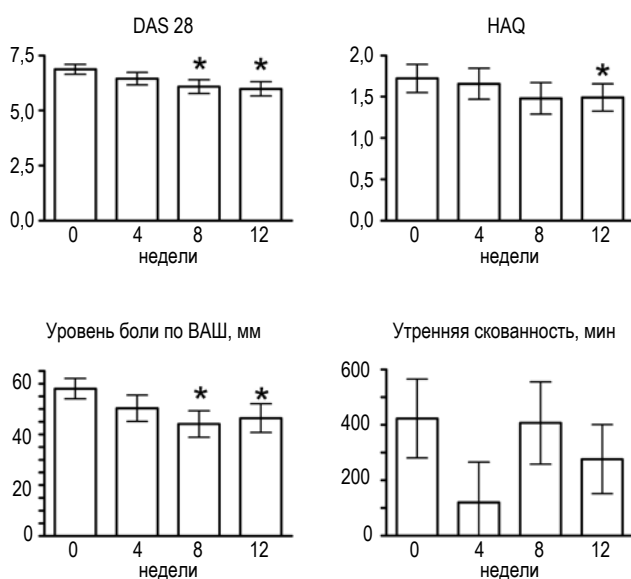


Рисунок 1. Изменения параметров клинической эффективности в динамике лечения симвастатином

Примечание: представлены средняя и стандартная ошибка средней; * – $p < 0,05$.

Обсуждение

Результаты наших исследований свидетельствуют о том, что дополнительное назначение к болезнью-модифицирующим препаратам симвастатина в дозе 40 мг/сут. ассоциировано со снижением активности артрита, что характеризуется уменьшением числа припухших и болезненных суставов и улучшением субъективного состояния. Причем эффект от лечения наблюдается уже после 8 недели терапии и усиливается в последующем. Клинически значимый умеренный эффект от применения симвастатина отмечен у 40% пациентов, что согласуется с данными литературы. Так в исследовании TARA [7] показано статистически значимое уменьшение показателя DAS28 в группе больных РА, в течение 6 месяцев получавших аторвастатин. Ответ EULAR DAS28 выявлен у 31% больных опытной группы и у 10% в группе получавших плацебо.

Противовоспалительное действие статинов обусловлено их плеiotропными эффектами на пролиферацию, дифференцировку и функции клеток иммунной системы, эндотелиоцитов [8]. Одним из ключевых механизмов влияния статинов на воспаление является уменьшение при их применении содержания таких производных мевалоната, как фарнезил и геранил-геранилпирофосфатов. Присоединение фарнезила и геранил-геранилпирофосфата (пренилирование) необходимо для нормального функционирования ряда внутриклеточных белков. Подавляя синтез фарнезила и геранил-геранилпирофосфата, статины влияют на биологическую функцию более 100 протеинов [4]. Показано, что блокада пренилирования приводит к уменьшению активности Ras ГТФаз, участвующих в проведении сигнала от Т-клеточного рецептора, CD28-костимуляторного рецептора и рецептора IL-2 [14]. Установлено, что *in vitro* статины уменьшают продукцию IFN γ мононуклеарами периферической крови, стимулированными анти-CD3, анти-CD28 [6]. У мышей с коллагениндуцированным артритом, помимо этого, симвастатин уменьшает продукцию IFN γ , TNF α , IL-12, IL-6 лимфоцитами дренирующих лимфатических узлов, стимулированных коллагеном II типа [6]. Примечательно, что иммуномодуляцию симвастатином *in vivo* можно назвать АГ-специфичной, поскольку Кона-индуцированная продукция IFN γ , TNF α , IL-12, IL-6 не отличалась у мышей, принимавших и не принимавших симвастатин.

Нам не удалось выявить статистически значимых различий в содержании IFN γ , TNF α , IL-8 и IL-6 в сыворотке крови до и после лечения, видимо, вследствие небольшой выборки.

Интерес к использованию статинов при РА, других аутоиммунных заболеваний возник

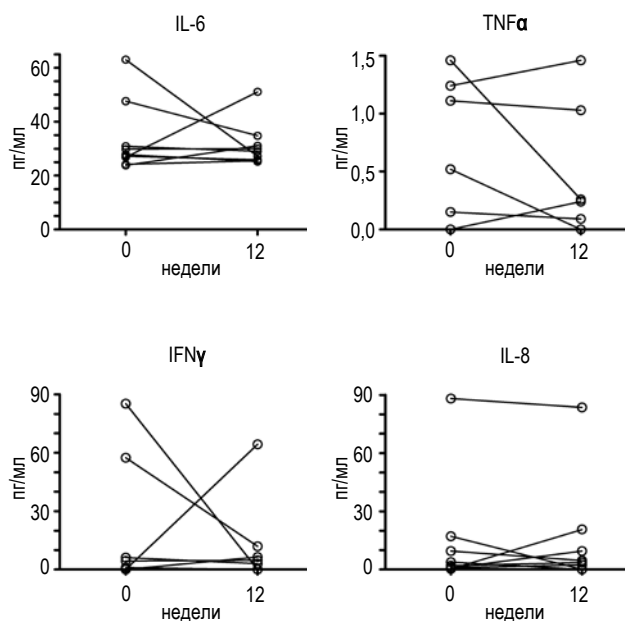


Рисунок 2. Изменение сывороточного содержания цитокинов в динамике лечения симвастатином

Примечание: представлены индивидуальные значения.

не только в результате выявленных у них противовоспалительных и иммуномодулирующих эффектов, а также вследствие их основных липидоснижающих фармакодинамических свойств. Известно, что одной из причин смертности у больных РА является ускоренное развитие атеросклероза и, как следствие, ишемической болезни сердца (ИБС). Данные популяционных исследований позволяют считать, что РА — независимый предиктор ИБС в общей популяции [18]. По данным холтеровского мониторирования ЭКГ, скрытая коронарная болезнь встречается у 50% пациентов с РА, у 1/5 больных острый коронарный синдром развивается в безболевогой форме [17]. Показано, что пациенты с РА имеют риск развития ИБС в 2 раза выше больных без РА сопоставимого возраста [16], а при длительности РА более 10 лет риск возрастает в 3,1 раза. Предполагается, что одной из причин ускоренного развития атеросклероза у больных РА является сходство иммунопатогенеза атеросклеротического поражения сосудов при ИБС и воспаления в синовиальной оболочке при РА [11]. Эти данные являются еще одним обоснованием использования статинов в лечении больных РА.

Таким образом, результаты этого пилотного исследования свидетельствуют о возможной клинической эффективности приема симвастатина больными с активным РА на фоне использования стандартных болезнью-модифицирующих препаратов.

Каким препаратам из группы статинов следует отдать предпочтение в лечении больных РА? Ка-

кие дозы препаратов следует использовать и какова должна быть продолжительность лечения? Может ли длительный прием статинов снижать риск развития атеросклероза и его последствий у больных РА? На эти и многие другие вопросы еще предстоит дать ответы в крупных рандомизированных контролируемых испытаниях.

Список литературы

1. Насонов Е.Л. Иммунологические маркеры атеросклероза // *Терапевт. арх.* – 2002. – № 5. – С. 57-60.
2. Чичасова Н.В., Насонова М.Б., Степанец О.В., Насонов Е.Л. Современные подходы к оценке активности ревматоидного артрита // *Терапевт. арх.* – 2002. – № 5. – С. 80-85.
3. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial // *Lancet.* – 2002. – Vol. 360. – P. 7-22.
4. 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.
5. Koopman W.J., Arthritis and allied conditions // *A Textbook of Rheumatology.* – Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001.
6. 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.
7. 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.
8. McCarey D.W., Sattar N., McInnes I.B. Do the pleiotropic effects of statins in the vasculature predict a role in inflammatory diseases? // *Arthritis Res. Ther.* – 2005. – Vol. 7. – P. 55-61.
9. Meroni P.L., Luzzana C., Ventura D. Anti-inflammatory and immunomodulating properties of statins. An additional tool for the therapeutic approach of systemic autoimmune diseases? // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* – 2002. – Vol. 23. – P. 263-277.
10. Palinski W., Napoli C. Unraveling pleiotropic effects of statins on plaque rupture // *Thromb. Vasc. Biol.* – 2002. – Vol. 22. – P. 1745-1750.
11. Seriola B., Sulli A., Burrone A., Cutolo M. Rheumatoid arthritis and atherosclerosis // *Reumatismo.* – 2003. – Vol. 55. – P. 140-146.
12. Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R., Wedel H., Beevers G., Caulfield M., Collins R., Kjeldsen S.E., Kristinsson A., McInnes G.T., Mehlsen J., Nieminen M., O'Brien E., Ostergren J. 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. – Vol. 361. – P. 1149-1158.
13. Shepherd J., Cobbe S.M., Ford I., Isles C.G., Lorimer A.R., MacFarlane P.W., McKillop J.H., Packard C.J. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 333. – P. 1301-1307.
14. Si M.S., Reitz B.A., Borie D.C. Inhibition of lymphocyte activation and function by the prenylation inhibitor L-778,123 // *Invest. New Drugs.* – 2005. – Vol. 23. – P. 21-29.
15. 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.
16. Watson D.J., Rhodes T., Guess H.A. All-cause mortality and vascular events among patients with rheumatoid arthritis, osteoarthritis or no arthritis in the UK General Practice Research Database // *J. Rheumatol.* – 2003. – Vol. 30. – P. 1196-1202.
17. Wislowska M., Sypula S., Kowalik I. Echocardiographic findings, 24-hour electrocardiographic Holter monitoring in patients with rheumatoid arthritis according to Steinbrocker's criteria, functional index, value of Waaler-Rose titre and duration of disease // *Clin. Rheumatol.* – 1998. – Vol. 17. – P. 369-377.
18. Wolfe F., Freundlich B., Straus W.L. Increase in cardiovascular and cerebrovascular disease prevalence in rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* – 2003. – Vol. 30. – P. 36-40.

*поступила в редакцию 19.02.2007
отправлена на доработку 26.03.2007
принята к печати 30.05.2007*