

ВПЛИВ АТОРВАСТАТИНУ НА ПРОГРЕСУВАННЯ АТЕРОСКЛЕРОЗУ І РОЗВИТОК КАРДІО- І ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ І СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК

Канд. мед. наук Л. В. Хіміон

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика, м. Київ

Наведено результати власних досліджень щодо прогресування атеросклерозу, розвитку кардіо- і цереброваскулярних ускладнень та ефективності застосування аторвастатину для їх профілактики у хворих на ревматоїдний артрит і системний червоний вовчак.

ВЛИЯНИЕ АТОРВАСТАТИНА НА ПРОГРЕССИРОВАНИЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА И РАЗВИТИЕ КАРДИО- И ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ И СИСТЕМОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

Канд. мед. наук Л. В. Химион

Представлены результаты собственных исследований прогрессирования атеросклероза, развития кардио- и цереброваскулярных осложнений и эффективности применения аторвастатина для их профилактики у больных ревматоидным артритом и системной красной волчанкой.

THE INFLUENCE OF ATORVASTATIN ON ATHEROSCLEROSIS PROGRESSION AND DEVELOPMENT OF CARDIO- AND CEREBROVASCULAR COMPLICATIONS IN RHEUMATOID ARTHRITIS AND SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS PATIENTS

L. V. Khimion

The results of the study of atherosclerosis progression, cardio-, cerebrovascular complications development and efficacy of atorvastatin for their prevention in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus patients are shown at the article.

Однією з основних причин смерті в популяції хворих на ревматоїдний артрит (РА) і хворих на системний червоний вовчак (СЧВ) на сучасному етапі є розвиток серцево-судинної патології, патогенетично пов'язаної із атеросклерозом і його ускладненнями (ішемічна хвороба серця (ІХС), гострий коронарний синдром (ГКС), інфаркт міокарда (ІМ); церебральні судинні катастрофи) [3, 4, 6]. Незважаючи на успіхи ревматології в лікуванні ревматичних захворювань (РЗ), різниця в тривалості життя хворих на РА, СЧВ у загальній популяції і далі зростає [6] як наслідок розвитку ускладнень передчасного та агресивного атеросклерозу, чинники ризику якого активно вивчаються, проте й досі остаточно не з'ясовано, що стримує визначення профілактичних заходів для застосування в цій групі хворих.

Ураховуючи доведений лікувально-профілактичний вплив статинів на прогресування атеросклерозу та розвиток серцево-судинних захворювань (ССЗ) у загальній популяції населення та наявність ряду надзвичайно важливих неліпідних ефектів у препаратів цієї групи (протизапальний, імуномодулюючий, антитромботичний) [1], актуальним із наукової та практичної точки зору є дослідження впливу статинів на атеросклероз та розвиток ускладнень у хворих на РЗ.

Мета роботи — визначити особливості прогресування субклінічного атеросклерозу і виникнення кардіо- та цереброваскулярних ускладнень у хворих на РА і хворих на СЧВ та обґрунтувати доцільність застосування аторвастатину з метою їх профілактики.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено хворих на РА (180 осіб: жінок — 146, чоловіків — 34; середній вік — 40,95 року) та хворих на СЧВ із хронічним перебігом захворювання (80 жінок, середній вік — 32,2 року), які лікувалися і спостерігалися в Київській обласній клінічній лікарні на кафедрі сімейної медицини НМАПО ім. П. Л. Шупика в період 2005–2011 рр. У дослідження включалися хворі зі встановленим діагнозом РА/СЧВ згідно з критеріями АКР [2, 5] віком до 50 років, із тривалістю захворювання до 7 років, без супутніх ССЗ, серцевої недостатності (СН), перенесених цереброваскулярних ускладнень, нефротичного синдрому, хронічної хвороби нирок, цукрового діабету, порушень функції щитоподібної залози, артеріальної гіпертензії (АГ), тромбозів, інших запальних захворювань, онкопатології на момент початку дослідження; 5,6% хворих на РА і 23,8% хворих на СЧВ перенесли в анамнезі ураження серця (міокардит/перикардит/ендокардит).

Усім хворим додатково до загально-клінічного і загально-ревматологічного обстеження проводили: визначення показників ліпідного обміну; комплексне клініко-інструментальне обстеження серцево-судинної системи (опитувальник Роуза, 24-годинне моніторування ЕКГ і АТ; ЕхоКГ; консультація кардіолога; черезстравохідна електрокардіостимуляція (ЧСЕКС), визначення біохімічних маркерів ІМ, МРТ головного мозку, консультація невролога — за показаннями); моніторинг прогресування атеросклеротичного ураження шляхом ультразвукового дослідження (УЗД) сонних артерій (СА) в В-режимі із візуалізацією шарів судинної стінки, вимірюванням товщини комплексу інтима–медіа (ТКІМ) дальньої стінки судин у трьох точках: у загальній сонній артерії (на відрізку 10 мм дистальніше біфуркації), точці біфуркації (5–10 мм країнальніше від початку біфуркації), внутрішній сонній артерії (10 мм проксимальніше місця розгалуження) при різних кутах огляду (всього 3 вимірювання у кожній точці) із визначенням середнього і максимального значень ТКІМ із кожного боку та середнього загального значення ТКІМ з обох боків; проводився детальний огляд доступних локації відрізків СА для виявлення атеросклеротичних бляшок (АБ):

локальне потовщення КІМ $> 50\%$ або $> 0,5$ мм від середнього значення на цьому рівні розцінювалося як АБ.

У групу порівняння з групою хворих на РА увійшли 50 осіб віком до 50 років (жінок — 37, чоловіків — 13, середній вік — 40,04 року), з групою хворих на СЧВ — 30 жінок (середній вік — 34,3 року), які не мали імунозалежної, серцево-судинної патології, запальних станів та захворювань і не приймали регулярно медикаментозні засоби. Комплекс клініко-лабораторних та інструментальних обстежень проводився всім хворим кожні 3–6 міс., в групі контролю — 1 раз на 6 міс. Строк спостереження в середньому становив 2 роки.

Дослідження складалося із двох етапів: на I етапі проведено дворічний моніторинг прогресування атеросклерозу і стану ССЗ; на II етапі визначали ефективність і безпечність застосування аторвастатину у складі комплексної терапії хворих на РА і СЧВ для зменшення темпів прогресування атеросклерозу і профілактики розвитку ускладнень.

Для обробки отриманих даних використовувався пакет прикладних програм Statistica 6.0.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХНЄ ОБГОВОРЕННЯ

На початку дослідження за результатами УЗД СА встановлено наявність більш вираженого субклінічного атеросклерозу у хворих на РА і хворих на СЧВ порівняно зі здоровими однолітками, а за результатами ЕхоКГ — більшу частоту субклінічного ураження міокарда, що проявлялося достовірно більшою частотою порушення нормальної геометрії лівого шлуночка (ЛШ), формування діастолічної дисфункції ЛШ (ДДЛШ) у хворих порівняно із контролем (табл. 1).

За результатами моніторингу стану СА та ССС протягом двох років встановлено, що в обох групах хворих темп прогресування атеросклерозу та частота розвитку кардіо- і цереброваскулярних ускладнень (АГ, ІХС, цереброваскулярні ускладнення, ДДЛШ) достовірно перевищували відповідні показники в групах порівняння (табл. 2).

Порівняно з хворими на РА без ускладнень, пацієнти із діагностованими ускладненнями мали достовірно більшу вихідну ТКІМ СА: $0,79 \pm 0,001$ мм і $0,75 \pm 0,0005$ мм, відповідно, $p < 0,0001$; прискорене її збільшення за 24 міс.

Таблиця 1

**Вираженість субклінічного атеросклерозу та стан ССС у хворих на РА, СЧВ
та у відповідних групах порівняння на початку дослідження**

Показник	Хворі на РА, n = 180	Група порів- няння, n = 50	Хворі на СЧВ, n = 80	Група порів- няння, n = 30
Вік, років	40,95 ± 0,02	40,04 ± 0,09	32,2 ± 0,05	34,30 ± 0,03
ТКІМ, мм	0,76 ± 0,0004**	0,65 ± 0,001	0,79 ± 0,0007**	0,60 ± 0,004
Кількість осіб із ТКІМ ≥ 0,9 мм, n/%	10/5,56	1/2,0	6/7,50**	0
Кількість осіб із АБ, n/%	26/14,44*	2/4,0	9/11,25**	0
Порушення нормальної геометрії ЛШ, n/%	25/13,89**	0	12/15,00**	0
Кількість осіб із ДДЛШ, n/%	10/5,56**	0	5/6,25*	0

Примітка: * — різниця між показником групи хворих і відповідної групи порівняння достовірна, $p < 0,05$;

** — різниця між показником групи хворих і відповідної групи порівняння достовірна, $p < 0,001$.

Таблиця 2

**Прогресування атеросклерозу та розвиток кардіо- і цереброваскулярних ускладнень
у групах хворих на РА, СЧВ і групах порівняння за 24 міс.**

Показник	Хворі на РА, n = 180	Група порівняння, n = 50	Хворі на СЧВ, n = 80	Група порів- няння, n = 30
Збільшення ТКІМ, мкм	14,01 ± 0,4**	0,48 ± 0,06	15,69 ± 0,7**	0,22 ± 0,0001
Поява в осіб АБ за 24 міс., n/%	18/9,99*	1/2,0	9/11,25**	0
Кількість осіб із ТКІМ ≥ 0,9 мм, n/%	23/12,78**	1/2,0	15/18,75**	0
Всього осіб з ускладненнями, n/%	36/20,0**	2/2,0	28/32,5**	1/2,0
Всього ускладнень	59/32,75**	3/3,0	31/38,75**	2/4,0

Примітка: * — різниця між показником групи хворих і відповідної групи порівняння достовірна, $p < 0,05$;

** — різниця між показником групи хворих і відповідної групи порівняння достовірна, $p < 0,001$.

(в групі з ускладненнями ТКІМ збільшилася на $18,0 \pm 0,11$ мм, в групі без ускладнень — на $13,0 \pm 0,10$ мм, $p = 0,004$) із більшою частотою формування АБ за час спостереження (відповідно, у 36,1% і 3,47% хворих, $p < 0,0001$). У групі хворих на СЧВ пацієнтки із діагностованими ускладненнями мали також достовірно більше вихідне значення ТКІМ із прискореним її збільшенням і формуванням АБ протягом двох років спостереження (відповідно, $0,82 \pm 0,007$ мм, $22,04 \pm 0,12$ мм і 32,14% у групі хворих із подальшим розвитком ускладнень, та $0,78 \pm 0,0004$ мм, $12,02 \pm 0,51$ мм і 0% — у хворих без ускладнень).

Аналіз показників ліпідного обміну засвідчив, що в обох групах хворих виникнення ускладнень тісно асоціювалося із дисліпідемією (ДЛП). Зокрема, в групі хворих на РА з ускладненнями частка осіб з ДЛП становила 77,78% (серед пацієнтів без ускладнень — 28,47%, $p < 0,0001$). У групі хворих на СЧВ із діагностованими ускладненнями у 85,71% жінок виявлено ДЛП (у хворих без ускладнень

частота ДЛП становила 28,85%, $p < 0,001$), що вказує на значну роль ДЛП як чинника ризику серцево-судинних ускладнень у хворих на РЗ.

Наступним етапом дослідження було визначення ефективності застосування аторвастатину з метою профілактики прогресування атеросклерозу та виникнення кардіо- і цереброваскулярних ускладнень у хворих на РА та СЧВ у разі використання його в складі комплексної медикаментозної терапії під час заохочення хворих дотримуватися дієти і здорового способу життя.

На цьому етапі дослідження взяли участь 52 хворих на РА та 29 хворих на СЧВ із хронічним перебігом захворювання і ДЛП віком до 50 років і тривалістю РЗ до 5 років без діагностованих супутніх захворювань та протипоказань до застосування статинів.

Усім хворим призначався аторвастатин у дозі 20 мг на добу у складі комплексної медикаментозної терапії. За перші 6 міс. лікування атеросклеротичних ускладнень не зареєстровано в жодному випадку як серед хворих

на РА, так і серед хворих на СЧВ; двоє хворих на СЧВ перенесли перикардит, пов'язаний із основним захворюванням; за наступні 6 міс. лікування діагностовано один випадок розвитку АГ через 9 міс. від початку лікування у групі хворих на СЧВ.

За 6 міс. лікування корекції ДЛП досягнуто у 82,7% хворих на РА і 72,4% хворих на СЧВ, що супроводжувалося стабілізацією ТКІМ (відсутність збільшення за 6 міс. за даними УЗД) у 73,1% хворих на РА і 72,43% хворих на СЧВ; через 12 міс. терапії нормальні показники ліпідного обміну визначено у 90,3% хворих на РА і 82,76% хворих на СЧВ, що супроводжувалося відсутністю збільшення ТКІМ за друге півріччя у 76,92% хворих на РА і 58,62% хворих на СЧВ. За всі 12 міс. лікування відсутність збільшення ТКІМ встановлено у 53,85% хворих на РА і 51,72% хворих на СЧВ. ТКІМ в середньому збільшилася на $1,29 \pm 0,03$ мм в групі хворих на РА і на $1,22 \pm 0,05$ мм у групі хворих на СЧВ, що достовірно менше ($p < 0,001$), ніж середнє збільшення ТКІМ у цих групах хворих, визначене на попередньому етапі дослідження.

Безпечність застосування аторвастатину контролювалася визначенням активності АлТ і АсТ, КФК в плазмі крові на початку та в динаміці лікування. Протягом 12-місячного курсу лікування транзиторне підвищення кількості

АлТ і/або АсТ, яке в жодному випадку не перевищувало триразового збільшення від верхньої межі лабораторної норми і не потребувало відміни терапії аторвастатином, зареєстровано у двох хворих на РА (3,85%) і однієї хворої на СЧВ (3,44%).

ВИСНОВКИ

1. Вираженість і темпи прогресування субклінічного атеросклерозу та частота виникнення кардіо- і цереброваскулярних ускладнень у хворих на РА і хворих на СЧВ віком до 50 років достовірно перевищують показники здорових однолітків.

2. Прискорення атерогенезу істотно збільшує частоту виникнення кардіо- і цереброваскулярних ускладнень у хворих на РА і хворих на СЧВ.

3. Розвиток дисліпідемії зі збільшенням індексу атерогенності є чинником ризику кардіо- і цереброваскулярних ускладнень у хворих на РА і хворих на СЧВ.

4. Застосування аторвастатину у складі комплексної медикаментозної терапії РА/СЧВ є ефективним, перспективним і безпечним засобом корекції дисліпідемії, зменшення темпів прогресування субклінічного атеросклерозу та профілактики серцево-судинних ускладнень у цих групах хворих.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Серцево-судинні захворювання. Рекомендації з діагностики, профілактики і лікування / за ред. В. М. Коваленка, М. І. Лутая. — К.: Моріон. — 2011. — 407с.
2. Arnett F. C. The American Rheumatism Association 1987 Revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis / F. C. Arnett, S. M. Edworthy, D. A. Bloch [et al.] // Arthritis Rheum. — 1988. — Vol. 31. — P. 315–325.
3. Avina-Zubieta J. A. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies / J. A. Avina-Zubieta, H. K. Choi, M. Sadatsafavi [et al.] // Arthritis Rheum. — 2008. — № 59. — P. 1690–1697.
4. Hak E. Systemic lupus erythematosus and the risk of cardiovascular disease: results from the nurses' health study / E. Hak, E. Karlson, D. Feskanich [et al.] // Arthritis care and research. — 2009. — Vol. 61. — № 10. — P. 1396–1402.
5. Hochberg M. C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus / M. C. Hochberg. — Arthritis Rheum. — 1997. — Vol. 40. — P. 1725.
6. Radovits B. J. Excess mortality emerges after 10 years in an inception cohort of early rheumatoid arthritis / B. J. Radovits, J. Fransen, S. Shamma [et al.] // Arthritis Care Res. — 2010. — № 62. — P. 362–370.