

УДК: 616.72 - 002.77 - 071:615

ВПЛИВ ТЕРАПІЇ АТОРВАСТАТИНОМ НА ЛІПІДНИЙ ОБМІН, ТОВЩИНУ КОМПЛЕКСУ ІНТИМИ - МЕДІЇ ТА ЕНДОТЕЛІАЛЬНУ ДИСФУНКЦІЮ ЗА ДАНИМИ ПРОБИ ЦЕЛЕРМАЕРА - СОРЕНСЕНА У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД АКТИВНОСТІ ПЕРЕБІГУ ЗАХВОРЮВАННЯ

Іваницький І.В.

Вищий державний навчальний заклад України "Українська медична стоматологічна академія" м. Полтава
Отримані нами дані свідчать, що вживання аторвастатину хворими на ревматоїдний артрит сприяє покращенню ліпідного профілю, нормалізації товщини інтими - медії, покращенню функції ендотелію, зниженню процесів перекисного окислення ліпідів, зниженню активності перебігу захворювання, покращенню загального стану пацієнтів і може бути рекомендоване у комплексній терапії ревматоїдного артриту.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, атеросклероз, ендотеліальна дисфункція, інтима - медія сонних артерій, аторвастатин.

Ревматоїдний артрит (РА) на сьогоднішній день вважається незалежним предиктором розвитку атеросклеротичних уражень судин.[2, 4, 14, 18] Доведено, що в залежності від активності перебігу РА розвивається ендотеліальна дисфункція, [9] яка, як відомо, є однією із складових розвитку атеросклеротичного процесу.[12] У той же час відомо, що адекватне базисне лікування РА сприяє покращенню функції ендотелію та уповільненню або стабілізації прогресування атеросклеротичного процесу за даними вимірювання товщини інтими - медії сонних артерій.[6] На жаль, зменшити ступінь вираженості наявних атеросклеротичних уражень та відновити функцію ендотелію за допомогою контролю активності РА через застосування базисних препаратів на сьогоднішній день не вдається.[6] Враховуючи виражену дисліпідемію, яка відмічається у хворих на РА [17], у цьому випадку патогенетично обґрунтованим є застосування гіполіпідемічних препаратів. Однією із широко вживаних на сьогоднішній день груп гіполіпідемічних антиатеросклеротичних засобів є статини, зокрема високоефективний та безпечний препарат аторвастатин. Відомо, що аторвастатин має також позитивний вплив на функцію ендотелію. З іншого боку існує ряд досліджень, у яких продемонстрований вплив статинів на активність перебігу РА, доведена доцільність використання при цій патології.[4, 11] На жаль, невивченою залишається проблема впливу аторвастатину на атеросклеротичні ураження судин та функцію ендотелію у хворих на РА в залежності від активності перебігу захворювання.

Мета дослідження: вивчити вплив аторвастатину (Атокор, виробництва фірми Dr. Reddy's) на ендотеліальну дисфункцію і атеросклеротичне ураження сонних артерій у хворих на РА з ураженням характеру перебігу захворювання.

Матеріали і методи

Обстежено 87 пацієнтів з РА (63 жінки та 24 чоловіки). Середній вік обстежених склав 46,7±3,8 роки. Діагноз РА встановлювався у відповідності до критеріїв Американської спілки ревматологів (ACR, 1987). Хворі були включені в дослідження в різний термін від початку РА: 13,7% - на першому році хвороби, 34,3% - при тривалості захворювання 1-4 роки, 30,1% - 5-9 років і 21,9% - 10 років і більше. Активність РА до початку спостереження у 32,9% відповідала 1-му ступеню, 52,1% - 2-му і в 15% - 3-му ступеню. Серопозитивними по РФ були 63,2% хворих. Контрольну групу склали 27 практично здорових осіб - 21 жінка і 6 чоловіків із середнім віком 44,2±1,3 роки. Критеріями виключення були важка супутня патологія, гострі або загострення хронічних захворювань. Усі пацієнти з РА одержували стандартну терапію - метотрексат 7,5-15 мг/тиждень або лефлуномід у дозі 20 мг/добу у поєднанні із метилпреднізолоном 4-8 мг/добу і/або нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП) (диклофенак 75 мг/добу). Після проведеного обстеження за умови виявлення дисліпідемії, потовщення інтими - медії та виявлення ознак ендотеліальної дисфункції за результатами проби Целермаєра - Соренсена (ЦС) та після отримання поінформованої згоди пацієнта до стандартної терапії додавалась терапія аторвастатином (Атокор, виробництва фірми Dr. Reddy's) у дозі 20 мг/добу. Ці пацієнти склали основну групу - 58 чоловік (15 чоловіків, 43 жінки). Пацієнти, які не дали згоди на вживання аторвастатину склали групу порівняння - 29 чоловік (9 чоловіків, 20 жінок).

Обстеження пацієнтів проводилось двічі: при введенні у дослідження та через півроку лікування.

Вміст загального холестерину (ЗХС),

Робота є фрагментом двох науково-дослідних тем: „Значення протизапальних, проаритмічних, дисметаболических факторів для ускладненого перебігу гіпертонічної хвороби, ішемічної хвороби серця: діагностика, лікування”

„Розробка методів профілактики та лікування хвороб, які походять із метаболічного синдрому препаратами, що стимулюють рецептори, які активують проліферацію пероксисом (PPAR-γ) шляхом удосконалення критеріїв діагностики.” Державна реєстрація № 0107U001555.

тригліцеридів (ТГ) та холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС-ЛПВЩ), загальних ліпідів в сироватці крові визначали за стандартними методиками з використанням реактивів фірми "Lahema".

Концентрації ЗХС > 5 ммоль/л, з яких ХС-ЛПНЩ > 3 ммоль/л або ХС-ЛПВЩ < 1,2 ммоль/л у жінок та < 1 у чоловіків, ТГ > 1,7 ммоль/л розцінювались, як дисліпідемія [1].

Проводилась оцінка стану компенсаторно-приспосувальних процесів організму. Рівень ліпопероксидації оцінювали за концентрацією малонового діальдегіду (МДА), для вивчення антиоксидантного стану визначали активність каталази та вміст церулоплазміну. [7]

Ультразвукові дослідження (УЗД) судин виконувалися на апараті Mindray DP 6600. Вивчали ендотелій-залежну (ЕЗВД) і ендотелій- незалежну вазодилатацію (ЕНВД) плечової артерії в умовах реактивної гіперемії, викликаної манжеточною оклюзією плечової артерії [13], оцінювали показник дисфункції [5]. Для визначення товщини комплексу інтима-медіа (ТІМ) загальні сонні артерії сканувалися в поздовжній осі в В-режимі лінійним датчиком 10 Мгц. ТІМ вимірювали в ділянці біфуркації загальної сонної артерії (ЗСА) та на 1-2 см нижче ділянки біфуркації методом установки ультразвукових курсорів на межу розділу адвентиція-медіа та інтима-медіа-просвіт судини артеріальної стінки. Вимірювання проводили в діастолу. Величину ТІМ розраховували як середню по трьох серцевих циклах. Створенням уважали збільшення ТІМ від 1,0 до 1,3 мм, збільшення ТІМ більше 1,3 вважали атеросклеротичною бляшкою. [16]

Для докладного вивчення якості життя, пов'язаної зі здоров'ям використовувалась версія короткого опитувальника, що містить 36 пунктів щодо стану здоров'я (Short Form health survey 36, (SF 36)), і заповнюється пацієнтами. SF 36 єзагальноприйнятним методом визначення стану здоров'я, що складається з 36 пунктів і 8 основних об'єднаних показників: фізичний стан, роль фізичних обмежень, життєвий тонус; загальний стан здоров'я, біль у тілі, соціальна діяльність, роль, обов'язок емоційних обмежень і психічне здоров'я. Кожний показник оцінюється за 100 - бальною шкалою. Крім того, використовувались сумарні показники психічного й фізичного компонентів. [20] Форма SF 36 має високу достовірність і адекватність оцінювання надання медичної допомоги при хронічних захворюваннях, у тому числі, при ревматоїдному

артриті. [8]

Для кількісного оцінювання активності РА використовувався комбінований індекс DAS 28 (Disease Activity Score), рекомендований Європейською протиревматичною лігою (EULAR). При його розрахунку враховуються болючість (кбс28) и припухлість (кпс28) 28 суглобів, величина ШОЭ (мм/г), загальна оцінка стану здоров'я пацієнтом за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ):

$$DAS\ 28 = 0.56 \cdot \sqrt{(кбс28)} + 0.28 \cdot \sqrt{(кпс\ 28)} + 0,7 \ln(ШОЕ) + 0,014 \cdot (ВАШ) \quad [8]$$

Для оцінки індивідуальної динаміки активності захворювання використовувалась наступна формула: $DAS\ 28' = ((DAS\ 28^1 - DAS\ 28^2) / DAS\ 28^1) \times 100$, де $DAS\ 28^1$ - активність захворювання до початку дослідження, $DAS\ 28^2$ - активність захворювання після 6 місяців дослідження, $DAS\ 28'$ - динаміка активності у %.

Для комп'ютерної статистичної обробки даних використовували табличний редактор "Microsoft Excel" та програму статистичного аналізу Analyst Soft Stat Plus, версії 2006 року.

Для аналізу нормальності розподілу отриманих даних використовували критерії Ліллієфорса та Шапіро - Уїлка. Для визначення нормальності використовували рівень $p < 0,05$. У випадку нормального розподілу даних обчислювали значення середньої арифметичної величини (M) і середньої квадратичної помилки результату (m). Вірогідність різниці між показниками, які порівнювались, визначали за допомогою t- критерію Стьюдента. Для аналізу кореляційних зв'язків використовували метод Пірсона.

У випадку відсутності нормального розподілу досліджуваних даних центральні тенденції та дисперсії досліджуваних ознак описували за допомогою медіани (Me) та інтерквартильного розмаху (25 та 75 перцентилі). Для подільшого дослідження використовували критерії Манна - Уїтні, Вальда - Вольфовіца, Колмогорова - Смірнова, для аналізу кореляції використовували методи Спірмена та Кендалла. Статистично значимими вважались відмінності на рівні $p < 0,05$. [3, 10]

Результати дослідження

Зміни ліпідного профілю є характерними для терапії статинами, відмічається стійка тенденція до нормалізації показників, але досягти результатів контрольної групи не вдалось.

Таблиця 1. Динаміка ліпідного обміну.

	Основна група		Група порівняння		Контрольна група
	Початкові показники	Через 6 міс	Початкові показники	Через 6 міс	
ЗХС, ммоль/л	6,12±0,19	5,42±0,15*1;2;3	6,15±0,12	6,17±0,13	5,2±0,13
ТГ, ммоль/л	1,85±0,13	1,65±0,08**1;2;3	1,81±0,11	1,85±0,14	1,4±0,2
ЛПВЩ, ммоль/л	0,95±0,07	1,15±0,09*1;2;3	0,97±0,09	0,96±0,08	1,6±0,11
ЛПНЩ, ммоль/л	4,3±0,11	3,53±0,09*1;2;3	4,4±0,12	4,4±0,11	2,9±0,12
Загальні ліпіди	7,84±0,21	6,83±0,31*1;2	7,92±0,22	7,98±0,24	6,63±0,31

* p<0,05; **p<0,01 ; *¹ - при порівнянні з початковими показниками, *²- при порівнянні з групою порівняння, *³- при порівнянні з контрольною групою.

Під час дослідження ПОЛ відмічався високий рівень МДА, великий відсоток приросту МДА після інкубації, що свідчить про високий рівень процесів перешеного окислення ліпідів у хворих на ревматоїдний артрит, не зважаючи на достовірно (p<0,01) підвищений рівень церулоплазмину та каталази. При призначенні аторвастатину відмічається достовірна тенденція до зниження процесів пероксидації, але досягти рівня контрольної групи не вдається.

Таблиця 2. Динаміка ПОЛ та антиоксидантного захисту.

	Основна група		Група порівняння		Контрольна група
	Початкові показники	Через 6 міс	Початкові показники	Через 6 міс	
МДА, до інкубації, мкмоль/л	7,8±0,72	6,2±0,53* ^{1,2,3}	7,9±0,51	7,7±0,45	4,95±0,21
МДА, % приросту	136,1 ±3,4	115,7±5,2** ^{1,2,3}	139,1 ±6,2	135,1 ±6,4	93,15±3,5
Каталаза Од. акт./л	3,73±0,15	3,35±0,17* ^{1,2,3}	3,75±0,31	3,78±0,25	3,1 ±0,12
Церулоплазмін мг/л	483,2±12,9	411,3±16,3** ^{1,2,3}	478,3±15,2	465,2±16,3	362±12,1

* p<0,05; **p<0,01 ; *¹ - при порівнянні з початковими показниками, *²- при порівнянні з групою порівняння, *³- при порівнянні з контрольною групою.

При дослідженні товщини комплексу ІМ в основній групі відмічалось помітне і достовірне зниження цього показнику як на біфуркації, так і на протязі загальної сонної артерії. Спостерігається значне (4,5%) покращення результатів як ЕЗВД, що згідно даних літератури [19] свідчить про якісне поліпшення функції ендотелію, так і ЕНВД, що свідчить про поліпшення функції м'язового шару судин.

Таблиця 3. Динаміка ТІМ, ЕЗВД та ЕНВД.

	Основна група		Група порівняння		Контрольна група
	Початкові показники	Через 6 міс	Початкові показники	Через 6 міс	
ТІМ ЗСА, мм	0,81±0,04	0,69±0,06* ^{1,2,3}	0,82±0,05	0,75±0,06	0,62±0,03
ТІМ біфуркації ЗСА, мм	0,92±0,07	0,78±0,09* ^{1,2,3}	0,91±0,03	0,86±0,07	0,66±0,02
ЕЗВД, %	5,3±0,6	9,8±0,9* ^{1,2,3}	5,2±0,4	6,7±0,8	11,2±0,5
ЕНВД, %	10,1±0,5	20,2±1,1** ^{1,2}	10,2±0,8	12,3±0,9	23,2±0,7

* p<0,05; **p<0,01 ; *¹ - при порівнянні з початковими показниками, *²- при порівнянні з групою порівняння, *³- при порівнянні з контрольною групою.



Мал.1 Товщина комплексу ІМ у пацієнтки Л, основна група. Зліва малюнок при включенні у дослідження, справа - через півроку терапії. Коротка стрілка вказує на комплекс ІМ, довга - на результати вимірювання.

Крім того, у пацієнтів основної групи відмічалось зниження рівня активності захворювання на 23,6%, у той час, як у групі порівняння цей показник склав 15,6%.

За даними опитувальника SF 36 у пацієнтів, які приймали аторвастатин, значно підвищувався рівень як фізичного так і психічного компоненту, що було обумовлено не тільки зниженням рівня

активності захворювання, але і підвищенням оцінки хворими як свого теперішнього стану, більшим оптимізмом у оцінюванні подальших перспектив лікування, що підтверджувалось значним збільшенням показників за шкалами загального стану здоров'я, життєвої активності, соціального та рольового функціонування.

Таблиця 4. Динаміка активності РА, фізичного та психічного стану досліджуваних пацієнтів.

	Основна група		Група порівняння	
	Початкові показники	Через 6 міс	Початкові показники	Через 6 міс
DAS 28',%		23,6±2,1* ²		15,6±2,3
SF 36, психічний	38,71±3,12	54,61 ±4,11 ** ¹²	38,7±2,35	40,2±3,41

КОМПОНЕНТ
SF 36, фізичний 34,9±2,31
КОМПОНЕНТ

47,2±2,28**1,2

34,9±3,42

37,3±2,31

*2- при порівнянні з групою порівняння.

* p<0,05; **p<0,01 ; *1 - при порівнянні з початковими показниками,

У той же час, комплексний вплив аторвастатину на перебіг ревматоїдного артриту не міг бути зумовленим виключно гіполіпідемічним ефектом препарату. Пояснити цей феномен можна за допомогою плейотропних ефектів статинів, частина яких обумовлена, як відомо, стимуляцією рецепторів, які активують проліферацію пероксисом (PPAR-γ).[15]

Висновки: вживання аторвастатину (Аторкор, виробництва фірми Dr. Reddy's) хворими на ревматоїдний артрит сприяє покращенню ліпідного профілю, нормалізації товщини інтими-медіи, покращенню функції ендотелію, зниженню процесів перешеного окислення ліпідів, зниженню активності перебігу захворювання, покращенню загального стану пацієнтів. Саме це дозволяє рекомендувати аторвастатин у якості додаткової терапії хворим на ревматоїдний артрит.

Література

1. Всероссийское научное общество кардиологов. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2004. - № 2 (приложение). - С.36
2. Салютіна О.Ю., Станіславчук М.А. Стратифікація ризику коронарних подій у хворих на ревматоїдний артрит.// Український ревматологічний журнал. - 2007. - №2. - С.69 - 73.
3. Гланц С. Медико - биологическая статистика. Пер. с англ. - М., Практика, 1998 - 459с.
4. Дядык А.И., Багрий А.Э, Стуликова Е.Л. и др. Применение аторвастатина у больных с ревматоидным артритом.// Украинський ревматологічний журнал. - 2006. - №3. - С.38 - 41.
5. Затеищikov Д.А., Минушкина Л.О., Кудряшова О.Ю. и др. Функциональное состояние эндотелия у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. // Кардиология. - 2000. - №6. С.14-17
6. Іваніцький І.В. Динаміка змін товщини комплексу інтима - медія та ендотеліальної дисфункції за даними проби Целермаєра - Соренсена у хворих на ревматоїдний артрит в залежності від ефективності оримуваної базисної терапії.// Актуальні проблеми сучасної медицини. - 2008. - №4 - С.111 - 113.
7. Камышников В.С. Справочник по клинико - биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. - М.:МЕДпресс - информ, 2004. - 920 с.
8. Клинические рекомендации. Ревматология / под ред. Е.Л. Насонова. - М.:ГЭОТАР - Медиа, 2006. - 288с.
9. Ребров А.П., Инамова О.В. Предпосылки развития эндотелиальной дисфункции при ревматоидном артрите.// Тер. архив. - 2004. - №5. - С.79-85.
10. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA - М. МедиаСфера, 2002. - 312 с.
11. Целуйко В.И., Ярош В.В. Эффективность симвастатина у больных ревматоидным артритом, рефрактерным к базисной терапии.// Украинський ревматологічний журнал. - 2006. - №3. - С.62 - 64.
12. Bogaty P., Dagenais G.R., Poirier P., et al. Effect of atorvastatin on exercise-induced myocardial ischemia in patients with stable angina pectoris // Am. J. Cardiol. - 2003. - Vol. 92, №10. - P. 1192 - 1195.
13. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis.// Lancet. - 1992. - № 340. - P. 1111-1115
14. Del Rincon I.D., Williams K, Stern M.P. et al. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. //Arthr. Rheum. - 2001. - №12. - P. 2737-2745
15. Grip, O, Janciauskiene, Lindgren, S S. Atorvastatin activates PPAR-gamma and attenuates the inflammatory response in human monocytes// Dublin Core Metadata.- 2002.- №9.- P. 20.
16. Haward G., Sharrett A.R., Heiss G. et al. Carotid artery intima-media thickness distribution in general populations as evaluated by B - mode ultrasound. ARIC Investigators.// Stroke. - 1993. - №24, - P.1297 - 1304.
17. Kitas G.D., Erb N. Tackling ischaemic heart disease in rheumatoid arthritis // Rheumatology. — 2003. — Vol. 42. — P. 607—613.
18. Pham T., Gossec L., Constantin A. et al. Cardiovascular risk and rheumatoid arthritis: clinical practice guidelines based on published evidence and expert opinion.// Joint, Bone, Spine. - 2006. - №4. - P. 379-387.
19. Sorensen K.E., Celermajer D.S., Spiegelhalter D.J. et al. Noninvasive measurement of human endothelium-dependent arterial responses: accuracy and reproducibility // Brit. Heart J. - 1995. - Vol. 74. - P. 247-253.
20. Ware J. Kosinski M, Keller S. SF-36 Physical and mental health summary scores: a user's manual. Boston : The Health Institute, New England Medical Center , 1994

Реферат:

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ АТОРВАСТАТИНА НА ЛИПИДНЫЙ ОБМЕН, ТОЛЩИНА КОМПЛЕКСА ИНТИМА - МЕДИА И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ЗАДАННОЙ ПРОБЫ ЦЕЛЕРМАЕРА - СОРЕНСЕНА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ АКТИВНОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ
Иваніцький І.В.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, атеросклероз, эндотелиальная дисфункция, интима-медия сонных артерий, аторвастатин.

Полученные нами данные свидетельствуют, что применение аторвастатина у пациентов с ревматоидным артритом способствует улучшению липидного профиля, нормализации толщины интимы - медии, улучшению функции эндотелия, снижению процессов перекисного окисления липидов, снижению активности протекания заболевания, улучшению общего состояния пациентов и может быть рекомендованным для комплексной терапии ревматоидного артрита.

Summary

EFFECT OF ATORVASTATIN THERAPY ON LIPID METABOLISM, INTIMA-MEDIA COMPLEX THICKNESS, AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION BY CELERMAJER- SORENSEN TEST IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS DEPENDING ON THE INTENSITY OF THE COURSE OF THE DISEASE

Ivanitskiy I.V.

Key words: rheumatoid arthritis, atherosclerosis, endothelial dysfunction, carotid intima-media, atorvastatin.

The data we obtained have proved the taking of Atorvastatin by patients with rheumatoid arthritis promotes the improvement of lipid profile, the normalization of intima-media thickness, enhancing of endothelial functions, lowering in lipid peroxidation, decreasing in intensity of the course of the disease, amelioration of the patient general health condition and may be advised as a part of complex therapy of rheumatoid arthritis.