

## Сравнительная оценка противовоспалительного действия низко- и высокодозовых вариантов применения аторвастатина при ишемической болезни сердца и ревматоидном артрите

В.С. Тутунов<sup>1</sup>, Т.В. Попкова<sup>2</sup>, Д.С. Новикова<sup>2</sup>, Е.Л. Насонов<sup>2</sup>, В.В. Кухарчук<sup>1</sup>

<sup>1</sup>НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК Росмедтехнологии; <sup>2</sup>ГУ Институт ревматологии РАМН. Москва, Россия

## Anti-inflammatory effects of low- and high-dose atorvastatin therapy in patients with coronary heart disease and rheumatoid arthritis

V.S. Tutunov<sup>1</sup>, T.V. Popkova<sup>2</sup>, D.S. Novikova<sup>2</sup>, E.L. Nasonov<sup>2</sup>, V.V. Kukharchuk<sup>1</sup>

<sup>1</sup>A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical complex, Federal Agency on High Medical Technologies; <sup>2</sup>Rheumatology Institute, Russian Academy of Medical Sciences. Moscow, Russia

---

**Цель.** Оценить динамику маркера воспаления – С-реактивного белка (СРБ) и показателей липидного обмена на фоне 3-месячного курсового применения двух стандартных вариантов терапии аторвастатином (40 мг/сут. и 10 мг/сут.) у больных ревматоидным артритом (РА) по сравнению с больными ишемической болезнью сердца (ИБС) с умеренно выраженной гиперлипидемией (ГЛП).

**Материал и методы.** В исследование были включены 64 пациента обоего пола: 40 – с ИБС и 24 – с РА в возрасте 45-60 лет с умеренной ГЛП и позитивной реакцией на СРБ. Оценивали эффективность терапии аторвастатином по проценту снижения уровня СРБ, общего холестерина (ОХС) и ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП) по сравнению с исходными значениями.

**Результаты.** При лечении аторвастатином в дозе 40 мг/сут. 84% больных ИБС достигли целевого уровня ХС ЛНП < 2,6 ммоль/л, а при назначении 10 мг/сут. – 44%. Среди больных РА число больных, достигших целевого уровня на дозе 40 мг/сут., составило 67%, на дозе 10 мг/сут. – 50%. Изменения концентрации триглицеридов и ХС липопротеинов высокой плотности в сыворотке крови у пациентов всех групп были недостоверными. За 3 месяца лечения наибольшее снижение концентрации СРБ произошло в подгруппе больных ИБС с исходно высоким уровнем СРБ (на 20%) и у больных РА (на 65%), где был назначен аторвастатин в дозе 40 мг/сут. Изменения у больных в других подгруппах были недостоверными.

**Заключение.** Статины более эффективно снижают концентрацию СРБ в плазме крови у больных РА, чем у больных ИБС, что, возможно, объясняется более высоким исходным уровнем этого маркера воспаления.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, ревматоидный артрит, аторвастатин, С-реактивный белок.

**Aim.** To assess the dynamics of an inflammatory marker, C-reactive protein (CRP), and lipid profile during 3-month high- and low-dose atorvastatin therapy (40 mg/d and 10 mg/d) in patients with rheumatoid arthritis (RA) or coronary heart disease (CHD) and moderate hyperlipidemia (HLP).

**Material and methods.** The study included 64 male and female patients: 40 with CHD and 24 with RA, aged 45-60 years, with moderate HLP and positive CRP reaction. Atorvastatin therapy effectiveness was assessed by decrease in CRP, total cholesterol (TCH) and low-density lipoprotein CH (LDL-CH) levels, comparing to baseline concentrations.

**Results.** During high- and low-dose atorvastatin therapy, 84% and 44% of CHD patients, respectively, achieved target LDL-CH levels (< 2,6 mmol/l). Among RA patients, these figures were 67% and 50%, respectively. Triglycerides and high-density lipoprotein CH dynamics was insignificant in each group. Maximal reduction

in CRP level was observed among CHD patients with initially elevated CRP concentration and RA patients receiving high-dose atorvastatin therapy (reduction by 20% and 65%, respectively); in all the other subgroups, CRP dynamics was insignificant.

**Conclusion.** Statins reduced CRP concentration in RA patients more effectively than in CHD individuals, possibly, due to initially higher CRP levels among the former.

**Key words:** Coronary heart disease, rheumatoid arthritis, atorvastatin, C-reactive protein.

Воспалительная теория атеросклероза появилась в середине XIX века [1]. В настоящее время существует много научных данных, подтверждающих важную роль воспалительных процессов при формировании атеросклеротической бляшки и при ее повреждении с последующей тромботической окклюзией и развитием сердечно-сосудистых катастроф. Результаты клинических исследований свидетельствуют о наличии тесной взаимосвязи исходного воспалительного аутоиммунного компонента с развитием внесуставных сосудистых проявлений ревматоидного артрита (РА) и атеросклеротического поражения артерий, что предопределяет повышенный интерес к использованию у таких пациентов фармакологических препаратов, обладающих не только гиполипидемической, но и противовоспалительной активностью [2]. К подобным лекарственным средствам относятся ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) (статины), исследованные в ряде работ на предмет их противовоспалительного эффекта у больных РА, коронарным и периферическим атеросклерозом. Что касается РА, в одном из самых крупных исследований такого рода TARA (Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis) было показано, что назначение atorvastatina в дозе 40 мг/сут. сопровождалось снижением уровня С-реактивного белка (СРБ) на 50 % по сравнению с плацебо [3]. С другой стороны, в работе, где применяли менее агрессивную терапию статинами, не удалось получить статистически значимой динамики концентрации СРБ в плазме крови [4]. Важно и то, что, по данным ряда авторов, статины назначаются только 7 % больных РА, и содержание СРБ у таких больных в среднем на 30 % ниже, чем у пациентов, не получающих гиполипидемической терапии [5].

Многочисленные клинические исследования подтверждают противовоспалительное действие ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), однако в контексте этого остается нерешенным вопрос о дозах назначаемых препаратов. В исследовании REVERSAL (Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering), назначение atorvastatina в высокой дозе (80 мг/сут.) снижало уровень СРБ на 36,4 % [6]. Другим интересным аспектом выполненных исследований можно считать то, что наибольший противовоспалительный эффект статинов проявлялся у больных с исходно более высоким уровнем СРБ.

Таким образом, учитывая противоречивость данных о противовоспалительной активности статинов, было проведено сравнительное исследование по оценке противовоспалительного эффекта разных доз atorvastatina в группах больных ИБС и РА.

## Материалы и методы

В открытое, проспективное, 3-месячное исследование были включены 64 пациента обоего пола: 40 – с ИБС, наблюдающихся в НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова и 24 – с достоверным диагнозом РА по критериям Американской коллегии ревматологов 1987 [7], обследованных в ГУ Институт ревматологии РАМН. Дизайн исследования представлен на рисунке 1. Однако в последующем 5 больных добровольно выбыли из исследования по причинам, не связанным с назначенным лечением. Таким образом, исследование завершили 59 пациентов: 37 – с ИБС, 22 – с РА.

Критериями включения пациентов в исследование были:

- лица обоего пола в возрасте 45–60 лет с документально подтвержденным диагнозом РА или ИБС;
- гиперлипидемия (ГЛП) – уровень общего холестерина (ОХС) сыворотки без приема гиполипидемических препаратов > 5,2 ммоль/л;

Критериями, исключающими участие пациента в исследовании, служили:

- наличие нестабильной стенокардии или стенокардии покоя;
- наличие противопоказаний к приему статинов (гиперчувствительность, выраженное нарушение функции печени);
- стойкий высокий уровень печеночных трансаминаз – более 2 раз от верхней границы нормы или креатинфосфокиназы (КФК) – более 5 раз от верхней границы нормы крови;
- психические заболевания, алкоголизм, наркомания;
- прием препаратов, снижающих уровень ОХС, менее чем за 3 месяца до включения в исследование.

Для более точного определения липидов в сыворотке крови, СРБ и других биохимических показателей учитывали как преаналитические, так и аналитические факторы. Хорошо известно, что причинами возникновения преаналитических вариаций могут быть различия в образе жизни пациентов, изменение метаболизма при сопутствующей патологии, а также различия в источниках и условиях сбора анализируемых образцов и дальнейшей работы с ними. Для минимизации преаналитических вариаций использовали следующие методические рекомендации:

- характер питания был неизменным на протяжении всего исследования у каждого конкретного пациента;
- за сутки до забора крови больным было рекомендовано избегать энергичной физической активности;

**Таблица 1**

Клинико-биохимическая характеристика больных ИБС после рандомизации в группы вмешательства с разными дозами atorвастатина

Показатели	Группа I (atorвастатин 40 мг/сут.) n=19	Группа II (atorвастатин 10 мг/сут.) n=18
Пол, муж/жен	10/9	11/7
Возраст, годы	52±2,3	55±1,6
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,6±0,42	27,1±0,3
АГ в анамнезе	11	11
Стенокардия напряжения II-III ФК	19	18
ИМ в анамнезе	11	9
СН I-II ФК (NYHA)	10	7
Сопутствующая терапия нитратами, Я-адреноблокаторами, антагонистами кальция, аспирином, ингибиторами АПФ	19	18
ОХС, ммоль/л	6,05±0,66	5,95±0,97
ТГ, ммоль/л	1,86±0,94	1,69±0,67
ХС ЛВП, ммоль/л	1,32±0,25	1,56±0,36
ХС ЛНП, ммоль/л	3,89±0,48	3,62±0,81

Примечание: данные представлены как среднее ± стандартное отклонение; различия всех показателей между группами недостоверны; ФК – функциональный класс; АПФ – ангиотензин-превращающий фермент; ИМТ – индекс массы тела; АГ – артериальная гипертензия; ИМ – инфаркт миокарда; СН – сердечная недостаточность; NYHA – Нью-йоркская ассоциация сердца.

- пробы крови брали натощак из локтевой вены после 14-часового голодания;
- перед забором крови пациент отдыхал в течение 10 мин;
- во время пункции вены жгут накладывали на время не более 1 мин;
- сопутствующую терапию не меняли на протяжении всего исследования.

Содержание ОХС, триглицеридов (ТГ) и ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) определяли ферментативным способом. Содержание ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) рассчитывали по формуле Friedwald WT 1972 [8]:  $ХС\ ЛНП = ХС - ТГ / 2,2 - ХС\ ЛВП$ .

Высокочувствительный СРБ (вч-СРБ) определяли на анализаторе BN ProSpec фирмы DADE Behring; для оценки уровня СРБ пользовались рекомендациями Американской Ассоциации Сердца (АНА) [9].

Эффективность терапии atorвастатином оценивали по проценту снижения уровней СРБ, ОХС и ХС ЛНП по сравнению с исходными значениями. Был использован atorвастатин в виде таблеток, содержащих 10 и 20 мг активного вещества.

При анализе полученных результатов применяли описательную статистику, однофакторный дисперсионный анализ, двухвыборочный F-тест для дисперсии и регрессионный анализ. Различия считались достоверными при значении  $p < 0,05$ .

## Результаты

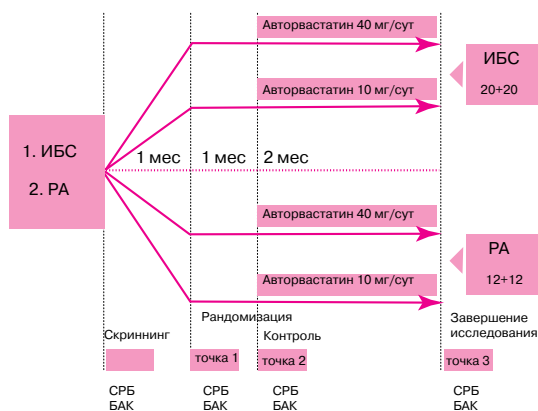
В зависимости от исходного уровня СРБ пациентов с ИБС вначале распределили в 2 группы (< или > 3 мг/л), а затем рандомизировали внутри каждой группы в разные подгруппы вмешательства – 10 или 40 мг/сут. atorвастатина. Допуская более высокий исходный уровень СРБ при РА, больных с этим заболеванием рандомизировали только по виду вмешательства – 10 или 40 мг/сут. atorвастатина. Для более удобного изложения дан-

ных, группы пациентов обозначили следующим образом:

- Группа I – больные ИБС, получающие atorвастатин в дозе 40 мг/сут.: IA – пациенты с исходно низким уровнем СРБ (< 3 мг/л), IB – больные с исходно высоким уровнем СРБ (>3 мг/л).
- Группа II – больные ИБС, получающие atorвастатин 10 мг/сут.: IIA – больные с исходно низким уровнем СРБ (< 3 мг/л), IIB – больные с исходно высоким уровнем СРБ (>3 мг/л).
- Группа III – пациенты с РА, получающие atorвастатин в дозе 40 мг/сут.
- Группа IV – пациенты с РА, получающие atorвастатин в дозе 10 мг/сут.

Клиническая характеристика больных ИБС и РА после рандомизации по виду вмешательства представлена в таблицах 1 и 2 соответственно.

В результате 3-месячной терапии atorвастатином отмечалось достоверное снижение уровней



Примечание: БАК – биохимический анализ крови; мес. – месяц.  
Рис. 1. Дизайн исследования.

Клинико-биохимическая характеристика больных РА после рандомизации в группы вмешательства с разными дозами аторвастатина

Показатели	Группа III (аторвастатин 40 мг/сут.) n=12	Группа IV (аторвастатин 10 мг/сут.) n=10
Пол, муж/жен	6/6	4/6
Возраст, годы	50±4,5	52,6±6,5
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,5±0,75	26,4±0,92
АГ в анамнезе	8	7
Стенокардия напряжения II-III ФК	1	2
ИМ в анамнезе	0	0
СН I-II ФК (NYHA)	0	0
Длительность заболевания РА, годы	8 ± 2,1	8,4 ± 1,6
Терапия основного заболевания:	12	10
метотрексат	10	9
метипред	2	2
лефлуномид	2	0
Нестероидные противовоспалительные препараты	12	10
ОХС, ммоль/л	5,88±0,67	5,29±0,26
ТГ, ммоль/л	1,83±0,89	1,21±0,55
ХС ЛВП, ммоль/л	1,41±0,14	1,33±0,28
ХС ЛНП, ммоль/л	3,64±0,54	3,32±0,13

Примечание: данные представлены как среднее ± стандартное отклонение; различия всех показателей между группами недостоверны; ФК – функциональный класс; АПФ – ангиотензин-превращающий фермент; ИМТ – индекс массы тела; АГ – артериальная гипертензия; ИМ – инфаркт миокарда; СН – сердечная недостаточность; NYHA – Нью-Йоркская ассоциация сердца.

ОХС и ХС ЛНП сыворотки во всех группах больных, более выраженное при применении препарата в дозе 40 мг/сут. В целом, назначение аторвастатина в дозе 10 мг/сут. сопровождалось снижением ОХС на 20–24 %, ХС ЛНП – на 29,5–31 % от исходного уровня, тогда как при приеме препарата в дозе 40 мг/сут. снижение аналогичных показателей составило 29–39 % и 40–45 % соответственно.

При терапии аторвастатином в дозе 40 мг/сут. 16 из 19 (84 %) больных ИБС достигли целевого уровня ХС ЛНП < 2,6 ммоль/л, а при назначении

10 мг – только 8 из 18 (44 %). Среди больных РА, абсолютное большинство которых не страдало явными атеросклеротическими заболеваниями, и для которых целевой уровень ХС ЛНП в соответствии с рекомендациями ВНОК был выше (3 ммоль/л), число больных, достигших целевого уровня на дозе 40 мг/сут., составило 67 %, на дозе 10 мг/сут. – 50 %.

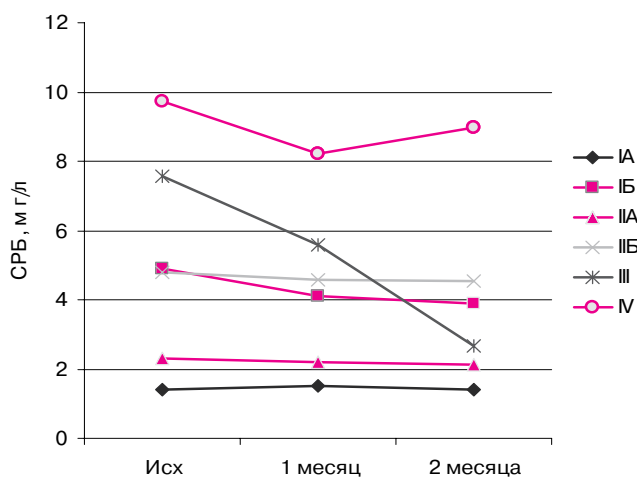
За время лечения изменения концентрации ТГ и ХС ЛВП в сыворотке крови у пациентов всех групп были недостоверными.

В связи с исходно высокой вариабельностью содержания СРБ у больных ИБС динамику показателя в этой группе при терапии разными дозами аторвастатина оценивали отдельно: в группе с исходно низким (<3 мг/л) и исходно высоким (>3 мг/л) уровнями этого показателя. Исходно наиболее высокая концентрация СРБ, как и ожидалось, имеет место у пациентов, страдающих РА (таблица 3). За 3 месяца терапии наибольшее снижение СРБ произошло в подгруппе ИБ (20 %) и группе III (65 %) (рисунок 2). Изменения у больных в других подгруппах были недостоверными.

Аторвастатин в дозе 40 мг/сут. более выражено снижает концентрацию СРБ в плазме крови у больных РА, чем у больных ИБС с исходно высоким уровнем СРБ (рисунок 3).

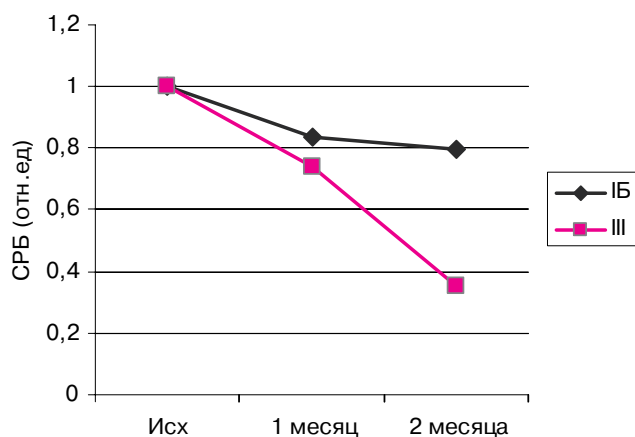
При корреляционном анализе между уровнями ХС ЛНП и СРБ, достигнутыми в процессе терапии аторвастатином, связь была положительной и достоверной, но невысокой (данные не показаны).

Переносимость аторвастатина в настоящем исследовании оставалась хорошей, не отмечено



Примечание: Изменения средних уровней СРБ в подгруппе ИБ и группе III статистически достоверны ( $p < 0,01$ ) – пациенты находились на терапии аторвастатином в дозе 40 мг/сут. Изменения в других группах и подгруппах статистически незначимы.

Рис. 2 Динамика СРБ плазмы крови у больных ИБС (подгруппы I-II) и РА (группы III-IV) во время терапии разными дозами аторвастатина.



Примечание: \*  $p < 0,01$ .

Рис. 3 Сравнение динамики уровня СРБ плазмы крови (в относительных единицах) у больных подгруппы IB и группы III.

ни одного случая отмены препарата. Не выявлено также значимого повышения уровней печеночных трансаминаз или КФК.

### Обсуждение

Исследование показало, что генерический препарат аторвастатина (Тулип®) в дозе 40 мг/сут. оказывал не только гиполипидемический, но также и противовоспалительный эффект у больных ИБС или РА, что нашло отражение в достоверном снижении уровня СРБ в ходе 3-месячной терапии. С другой стороны, при использовании препарата в меньшей дозе — 10 мг/сут. — не было отмечено значимой противовоспалительной активности аторвастатина ни в одной из исследуемых групп пациентов.

В последние годы широко обсуждается роль воспаления при атеросклерозе и возможные пути его коррекции. С другой стороны, некоторые воспалительные заболевания, в частности РА, ассоциируются с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО), что связывают с иммуновоспалительными механизмами, лежащими в основе патогенеза РА и атеросклероза [2,10]. Среди различных иммунологических маркеров атеросклероза особое внимание уделяется белкам острой фазы воспаления, провоспалительным цитокинам, клеточным молекулам адгезии, которые в свою очередь отражают хронический воспалительный процесс при РА [11,12]. Широко обсуждается роль СРБ, и существуют данные, что даже небольшое увеличение его концентрации в крови может отражать субклиническое воспаление в сосудистой стенке, связанное с атеросклеротическим процессом, а определение уровня СРБ с помощью высокочувствительных методов позволяет оценить риск развития рецидивирования и прогрессирования ССО атеросклероза. В сравнительно недавних исследованиях было доказано, что не только субклиническое (“low grade”), но и выраженное (“high grade”) воспаление связано с развитием атеросклероза и обусловленных им сердечно-сосудистых катастроф [2].

Таблица 3

Исходная концентрация СРБ у больных ИБС (группы I-II) и РА (группы III-IV)

Группа пациентов	Уровень СРБ (мг/л)
IA (аторвастатин 40 мг/сут.)*	1,39±0,85
IB (аторвастатин 40 мг/сут.)**	4,89±1,24
IIA (аторвастатин 10 мг/сут.)*	2,29±0,54
IIB (аторвастатин 10 мг/сут.)**	4,78±1,28
III (аторвастатин 40 мг/сут.)	7,55±2,40
IV (аторвастатин 10 мг/сут.)	9,73±2,60

Примечание: \* подгруппы больных ИБС с исходно низким уровнем СРБ (<3 мг/л); \*\* подгруппы больных ИБС с исходно высоким уровнем СРБ (>3 мг/л).

Однако прогностическое значение очень выраженного увеличения концентрации СРБ (>10 мг/л) до конца остается неясным. Некоторые исследователи полагают, что столь выраженное увеличение уровня СРБ может отражать неспецифическое воспаление, а не воспалительный компонент атеросклероза, и, следовательно, не позволяет прогнозировать развитие сердечно-сосудистых катастроф. Тем не менее, существенное увеличение концентрации СРБ (>10 мг/л), что имеющее место у 5,5 % популяции “условно здоровых” людей, и даже до 20 мг/л (2,2 % популяции) предоставляет дополнительную прогностическую информацию о сердечно-сосудистом риске [13]. Например, риск первой сердечно-сосудистой катастрофы увеличивается с 3,7 при концентрации СРБ <4 мг/л до 6,3 при концентрации СРБ 10–20 мг/л, и 7,6 при концентрации СРБ >20 мг/л ( $p < 0,001$ ).

Необходимо отметить в настоящем исследовании два момента. Во-первых, достоверное снижение СРБ было получено только при приеме препарата в более высокой дозе — 40 мг/сут., и, во-вторых, у больных ИБС противовоспалительный эффект проявлялся только в подгруппе пациентов с исходно высоким уровнем СРБ, т.е. > 3 мг/л [6]. Корреляционный анализ показал, что противовоспалительный эффект статинов не был связан с их гиполипидемической активностью.

Таким образом, подтвердились литературные данные, что противовоспалительные свойства статинов проявляются особенно ярко у больных с исходно более высоким содержанием СРБ, что характерно для пациентов, страдающих таким тяжелым заболеванием, как РА.

Создается впечатление, что ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы более эффективно снижают концентрацию СРБ в плазме крови у больных РА, чем у больных ИБС, что, возможно, объясняется более высоким исходным уровнем этого маркера воспаления.

В заключение следует подчеркнуть, что для подтверждения данных, полученных в настоящей работе, необходимы дальнейшие исследования с участием большого числа пациентов.



## Литература

1. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115–26.
2. Sattar N, McCarey DW, Capell H, McInnes IB. Explaining how high-grade systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003; 108: 2957–63.
3. McCarey DW, McInnes IB, Madhok R, et al. Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomized placebo-controlled trial. *The Lancet* 2004; 363: 2015–21.
4. Попкова Т.В., Алекберова З.С., Александрова Е.Н. и др. Опыт применения ловастатина (Медостатин®) у пациентов с системной красной волчанкой и ревматоидным артритом. *РМЖ* 2005; 13(7): 400–2.
5. Okamoto H, Koizumi K, Kamitsuji S, et al. Beneficial Action of Statins in Patients with Rheumatoid Arthritis in a Large Observational Cohort. *J Rheumatol* 2007; 34: 964–8.
6. Nissen SE. For the REVERSAL Investigators. Comparison of Intensive Versus Moderate Lipid Lowering on the Progression of Coronary Atherosclerosis Measured by Intravascular Ultrasound: A Randomized Controlled Trial. *Circulation* 2003; 108: 2723.
7. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1988; 3: 315–24.
8. Friedwald WT, Levy RJ, Fredrickson DS. Estimation of the calculation of LDL cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499–502.
9. Markers of Inflammation and Cardiovascular disease. Application to Clinical and Public Practice. A statement for Healthcare Professionals from the Centers for disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499–511.
10. Насонов Е.Л. Проблема атеротромбоза в ревматологии. *Вестник РАМН* 2003; 7: 6–10
11. Насонов Е.Л. Иммунологические маркеры атеросклероза. *Тер архив* 2002; 5: 80–5.
12. Szmítko PE, Wang CH, Weisel RD, et al. New markers of inflammation and endothelial cell activation, part I. *Circulation* 2003; 108: 1917–23.
13. Ridker PM, Cook N. Clinical usefulness of very high and very low levels of C-reactive protein across the full range of Framingham Risk Score. *Circulation* 2004; 109: 1955–9.

Поступила 18/04–2008