

УДК 615.035.4

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЕ И АНГИОПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ РОЗУВАСТАТИНА У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

Бозина Е.Э., Кляшева Ю.М., Кляшев С.М., Малых И.А., Кирсанова О.А.

ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия» Минздрава РФ,
Тюмень, e-mail: refuse2be@mail.ru

Проведена оценка эффективности и переносимости розувастатина (мертенил) у больных системной красной волчанкой (СКВ) с признаками субклинического атеросклероза. Обследовано 53 больных женского пола, в программу обследования были включены исследование липидного спектра крови, уровня СРБ, определение толщины комплекса интима/медиа (ТИМ) сонных артерий. Период наблюдения составил 12 месяцев. На фоне терапии розувастатином у больных СКВ было выявлено статистически достоверное снижение уровня общего холестерина сыворотки, холестерина липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, индекса атерогенности, повышение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности. В группе гиполипидемической терапии отмечено уменьшение ТИМ в двух из шести стандартных точек измерения, уменьшение среднего значения ТИМ. Зарегистрировано также снижение уровня СРБ. Полученные результаты свидетельствуют о хорошей переносимости розувастатина (мертенил) в дозе 10 мг в сутки у больных СКВ и возможности применения данного препарата для профилактики и лечения субклинического атеросклероза при СКВ.

Ключевые слова: системная красная волчанка (СКВ), розувастатин, атеросклероз

HYPOLIPIDEMIC AND ANGIOPROTECTIVE EFFECTS OF ROSUVASTATIN IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS PATIENTS

Bozina E.E., Klyasheva Y.M., Klyashev S.M., Malykh I.A., Kirsanova O.A.

Tyumen State Medical Academy, Tyumen, e-mail: refuse2be@mail.ru

The study was undertaken to investigate the efficacy and tolerance of rosuvastatin (mertencil) in systemic lupus erythematosus (SLE) patients with subclinical atherosclerosis. We have examined 53 female SLE patients who underwent lipid profile analysis, C-reactive protein (CRP) level estimation and ultrasound measurement of carotid intima-media thickness (CIMT). This study demonstrated that after a 12-month follow-up period SLE patients treated with rosuvastatin showed a significant reduction in total cholesterol levels, low density lipoprotein and triglycerides levels and atherogenic index of plasma, along with an increase in high density lipoprotein levels. In hypolipidemic therapy group there was a reduction of CIMT in two out of six classical measurement points, and a decrease of median CIMT. The obtained data show few adverse effects of rosuvastatin (mertencil) in SLE patients. The present study suggests that rosuvastatin can be administered for prevention and treatment of subclinical atherosclerosis in SLE patients.

Keywords: systemic lupus erythematosus (SLE), rosuvastatin, atherosclerosis

Системная красная волчанка (СКВ) является классическим примером аутоиммунного заболевания, приводящего к прогрессирующему поражению жизненно важных органов и систем, что значительно ограничивает социальную и профессиональную жизнедеятельность, способствует ранней инвалидизации больных. Смертность при данной патологии регистрируется в 3 раза чаще, чем в популяции [6, 11, 12]. Причиной преждевременной летальности часто становятся осложнения атеросклеротического поражения сосудов – инфаркт миокарда и инсульт. Согласно литературным данным, у женщин молодого и среднего возраста, страдающих СКВ, инфаркт миокарда развивается в 50 раз чаще, чем в популяции [6, 12]. Для СКВ также характерна высокая частота субклинического атеросклеротического поражения сосудов. С целью замедления прогрессирования атеросклеротического процесса и профилактики ассоциированных с атеросклерозом сердечно-сосудистых осложнений широко применяются препараты, корригирующие нарушения липидного обмена.

Основным классом лекарственных средств, рекомендованных для лечения пациентов с дислипидемией, являются статины – ингибиторы гидроксимирилглутарил-коэнзим А-редуктазы, приводящие в результате серии внутриклеточных реакций к снижению внутриклеточного содержания холестерина и ускорению катаболизма холестерина липопротеидов низкой плотности (ХСЛПНП) [2]. Статины обладают как липидными, так и нелипидными (плейотропными) эффектами. К ним относят уменьшение выраженности эндотелиальной дисфункции, влияние на процессы тромбообразования, улучшение микроциркуляторных свойств эритроцитов, снижение активности свободно-радикального окисления, влияние на выраженность воспалительных процессов [2, 7, 10].

Цель исследования. Оценка эффективности и переносимости розувастатина у больных системной красной волчанкой (СКВ) с субклиническим атеросклерозом.

Материалы и методы исследования

В исследование, проведенное в Тюменском областном ревматологическом центре, были включены

53 больных женского пола с достоверной СКВ с минимальной или умеренной активностью заболевания и выявленными при комплексном обследовании признаками дислипидемии и/или увеличением толщины комплекса интима/медиа (ТИМ) сонных артерий. Диагноз СКВ был установлен согласно критериям Американской ревматологической ассоциации [8]. Степень активности СКВ определялась по индексу SLEDAI [8]. При определении оптимальных уровней показателей липидного спектра плазмы руководствовались Российскими рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (V пересмотр, 2012 г.) [2]. Согласно данным рекомендациям, целевыми значениями ТИМ являются следующие: в возрасте до 40 лет – $\leq 0,7$ мм, в возрасте 40–50 лет – $\leq 0,8$ мм, для лиц старше 50 лет – $\leq 0,9$ мм [2]. Критериями исключения из исследования являлись высокая степень клинико-лабораторной активности СКВ, тяжелая сопутствующая патология, в том числе наличие артериальной гипертензии III степени, терапия высокими (более 20 мг в сутки) дозами кортикостероидов. Была произведена рандомизация с формированием двух подгрупп: в первую подгруппу ($n = 24$) были включены больные, получавшие стандартную базисную терапию, во второй подгруппе ($n = 29$) помимо базисной терапии был назначен ингибитор гидроксиметилглутарил-коэнзим А-редуктазы розувастатин (мертенил, производства фирмы «Gedeon Richter», Венгрия) в суточной дозе 10 мг. Терапия розувастатином проводилась в течение 12 месяцев. Контрольными сроками клинического осмотра для оценки переносимости и побочных эффектов розувастатина были 3, 6, 9 месяцев наблюдения. Через 12 месяцев терапии розувастатином с целью оценки клинической эффективности данного препарата проводилось контрольное специализированное клинико-инструментальное исследование. Исходно и по истечении периода наблюдения всем исследуемым проводился анализ липидного спектра плазмы крови (определение уровней содержания общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХСЛПВП), определение содержания С-реактивного белка (СРБ). На основании полученных лабораторных данных производился расчет значений холестерина липопротеидов низкой плотности (ХСЛПНП) (ммоль/л) по формуле Friedewald: $\text{ОХС} - (\text{ХСЛПВП} + \text{ТГ}/2,2)$ [1]. Также расчетным методом определялся индекс атерогенности Климова А.Н. (ИА) – отношение $(\text{ОХС} - \text{ХСЛПВП})/\text{ХСЛПВП}$ [1]. Ультразвуковая доплерография ветвей каротидных артерий проводилась на аппарате «Siemens Acuson Sequoia» (Германия) с конвексным датчиком 5 мГц. Измерение ТИМ проводилось в трех стандартных точках справа и слева: общая сонная артерия (1 точка – 10 мм до луковицы), луковица (2 точка – 5–10 мм краниальнее от начала луковицы), внутренняя сонная артерия (3 точка – 10 мм после разветвления). Все измерения проводили на двух фиксированных увеличенных изображениях в конце диастолы. В анализ включали наибольший из двух полученных показателей. Группы были сравнимы по возрасту, активности и длительности заболевания, наличию классических факторов кардиоваскулярного риска. При оценке значений ТИМ, показателей липидограммы и СРБ, полученных при первичном обследовании, достоверных различий в сформированных группах

выявлено не было. Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с использованием статистической программы «SPSS». Применялись методы вариационной статистики. Полученные данные представлены в виде $M \pm m$. Достоверность межгрупповых различий средних величин определяли с помощью критерия t-Стьюдента. Достоверность динамики показателей определяли с помощью парного критерия t-Стьюдента. Различия оценивались как статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

По результатам исследования в группе пациентов, не получавших гиполипидемическую терапию, отмечалось статистически недостоверное снижение уровня ОХС ($p = 0,179$), ХСЛПНП ($p = 0,163$), ИА ($p = 0,326$) при отсутствии динамики уровня ТГ. В группе больных, получавших розувастатин, отмечалось достоверное снижение уровней ОХС ($p < 0,001$), ХСЛПНП ($p < 0,001$), ТГ ($p < 0,001$), ИА ($p < 0,001$). В группе гиполипидемической терапии отмечалось увеличение концентрации ХСЛПВП ($p = 0,011$), в контрольной группе статистически значимого увеличения данного показателя выявлено не было ($p = 0,491$). Динамика показателей липидного обмена на фоне терапии представлена в табл. 1, 2. Выраженность гиполипидемического действия, наблюдавшаяся в нашем исследовании, не противоречит данным, полученным при изучении эффективности розувастатина в популяции лиц с гиперхолестеринемией без СКВ (9, 10).

По результатам ультразвуковой доплерографии сонных артерий, проведенной после 12 месяцев терапии, в контрольной группе наблюдалось значимое увеличение ТИМ внутренней сонной артерии слева ($p = 0,009$) и справа ($p = 0,010$), ТИМ луковицы сонной артерии справа ($p = 0,002$). Было выявлено увеличение среднего значения ТИМ в данной группе ($p = 0,002$). В группе гиполипидемической терапии не наблюдалось статистически достоверного увеличения ТИМ ни в одной из шести стандартных точек измерения. Напротив, на фоне приема розувастатина отмечалось уменьшение ТИМ общей сонной артерии ($p = 0,005$) и луковицы сонной артерии ($p = 0,005$) слева. При оценке среднего значения ТИМ в данной группе также наблюдалось его уменьшение ($p = 0,014$). Средние значения ТИМ, полученные исходно и по истечении 12 месяцев терапии, представлены в табл. 3.

Также нами проводилась оценка изменения концентрации СРБ в сыворотке крови больных на фоне терапии. Следует отметить, что, по мнению ряда авторов, специфичность данного показателя в каче-

стве диагностического критерия при СКВ невысока [5]. Тем не менее повышение уровня СРБ отражает наличие хронического сосудистого воспаления и риск развития субклинического атеросклероза [3, 8]. При анализе содержания СРБ в сыво-

ротке крови в группе больных, получавших розувастатин, было выявлено его снижение ($p = 0,024$) после 12 месяцев терапии (табл. 4). В группе сравнения достоверного снижения уровня СРБ не было зарегистрировано ($p = 0,763$).

Таблица 1

Динамика липидных параметров плазмы у больных СКВ, не получавших розувастатин

Показатель	СКВ, (n = 24)	
	исходно	после лечения
ОХС, ммоль/л	6,36 ± 0,16	6,27 ± 0,17
ХСЛПНП, ммоль/л	3,76 ± 0,13	3,63 ± 0,17
ХСЛПВП, ммоль/л	1,55 ± 0,09	1,58 ± 0,09
ТГ, ммоль/л	2,33 ± 0,25	2,33 ± 0,25
ИА	3,42 ± 0,26	3,28 ± 0,27

Примечание: различия недостоверны.

Таблица 2

Динамика липидных параметров плазмы у больных СКВ на фоне лечения розувастатином

Показатель	СКВ, (n = 29)	
	исходно	после лечения
ОХС, ммоль/л	6,60 ± 0,29	4,78 ± 0,22***
ХСЛПНП, ммоль/л	4,01 ± 0,20	2,38 ± 0,14***
ХСЛПВП, ммоль/л	1,39 ± 0,06	1,41 ± 0,06*
ТГ, ммоль/л	2,53 ± 0,21	2,18 ± 0,18***
ИА	3,92 ± 0,23	2,41 ± 0,15***

Примечание: * – $p < 0,05$; *** – $p < 0,001$.

Таблица 3

ТИМ у больных в исследованных группах исходно и по истечении периода наблюдения

Показатель	СКВ, базисная терапия + розувастатин, n = 29		СКВ, базисная терапия, n = 24	
	исходно	после лечения	исходно	после лечения
ТИМ в 1-й точке слева, мм	0,689 ± 0,032	0,675 ± 0,032**	0,705 ± 0,034	0,718 ± 0,032
ТИМ во 2-й точке слева, мм	0,776 ± 0,039	0,760 ± 0,039**	0,780 ± 0,043	0,787 ± 0,042
ТИМ в 3-й точке слева, мм	0,726 ± 0,038	0,721 ± 0,039	0,688 ± 0,27	0,722 ± 0,030**
ТИМ в 1-й точке справа, мм	0,715 ± 0,037	0,718 ± 0,036	0,710 ± 0,028	0,725 ± 0,038
ТИМ во 2-й точке справа, мм	0,819 ± 0,041	0,752 ± 0,050	0,765 ± 0,037	0,785 ± 0,038**
ТИМ в 3-й точке справа, мм	0,715 ± 0,039	0,710 ± 0,040	0,682 ± 0,022	0,703 ± 0,022*
Среднее значение ТИМ, мм	0,740 ± 0,035	0,723 ± 0,034*	0,722 ± 0,028	0,740 ± 0,030**

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Таблица 4

Динамика уровня СРБ у больных СКВ в исследованных группах

Показатель	СКВ, базисная терапия + розувастатин, n = 29		СКВ, базисная терапия, n = 24	
	исходно	после лечения	исходно	после лечения
СРБ, мг/л	1,75 ± 0,42	1,30 ± 0,28*	1,84 ± 0,47	1,73 ± 0,37

Примечание: * – $p < 0,05$.

За период наблюдения у больных, получавших розувастатин, не было отмечено клинических признаков миопатии и рабдомиолиза. Повышения концентрации АЛТ, КФК выше нормативного уровня в данной группе не было зарегистрировано, в 1 (3,5%) случае наблюдалось превышение нормативного уровня АСТ в 1,7 раза, купировавшееся самостоятельно без отмены розувастатина. Следует отметить, что, согласно аннотации к препарату, а также Российским рекомендациям по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза, одним из показаний к отмене препарата из группы статинов является повышение уровней трансаминаз, в 3 и более раз превосходящее референтные значения.

Выводы

По результатам нашего исследования у больных СКВ было выявлено достоверное гиполипидемическое действие розувастатина. Отмечено уменьшение ТИМ в двух из шести стандартных точек измерения, уменьшение среднего значения ТИМ после 12 месяцев терапии. Зарегистрировано снижение уровня СРБ, вероятно, вследствие одного из плейотропных эффектов розувастатина. Полученные результаты свидетельствуют о хорошей переносимости розувастатина (мертенил) в дозе 10 мг в сутки у больных СКВ с субклиническим атеросклерозом.

Список литературы

1. Балябина М.Д. Методы определения холестерина / М.Д. Балябина, В.В. Слепышева, А.В. Козлов // *Terra medica*. – 2007. – № 2 (14). – С. 11–17.
2. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации V пересмотр. ВНОК, секция атеросклероза // *Российский кардиологический журнал*. – Приложение I. – 2012. – № 4(96).
3. Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (пересмотр 2012 г.) // *Российский кардиологический журнал*. – Приложение 2. – 2012. – № 4(96).
4. Журавлева М.В. Возможности применения розувастатина в повышении эффективности фармакотерапии атеросклероза / М.В. Журавлева, М.Л. Максимов // *CardioSomatica*. – 2011. – № 3. – С. 40–45.
5. Значение С-реактивного белка при системной красной волчанке / С.М. Носков, О.А. Василевская, Т.С. Носкова, Н.А. Арзимова // *Клиницист*. – 2012. – № 1. – С. 10–15.
6. Насонова, В.А. Ревматические заболевания в РФ в начале XXI века глазами статистики / В.А. Насонова, О.М. Фоломеева, И.Ф. Эрдес // *Тер. Архив*. – 2009. – № 6. – С. 5–10.
7. Остроумова, О.Д. Розувастатин в профилактике инфаркта и инсульта / О.Д. Остроумова, Г.Н. Щукина // *Российский медицинский журнал*. – 2012. – № 3. – С. 156–164.
8. Ревматология: национальное руководство / под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой // М.: ГЭОТАР-Медиа. 2008. – 720 с.
9. Сусеков А.В. Завершенные клинические исследования с розувастатином из проекта ГАЛАКТИКА / А.В. Сусе-

ков, Н.Б. Горнякова, С.А. Бойцов // *Болезни сердца и сосудов*. – 2010. – № 2. – С. 26–36.

10. Amin A.R. Pleiotropic effects of statins in inflammation: friend or foe in human arthritis / A.R. Amin // *Future Rheumatology*. – 2008. – Vol. 3. – № 4. – P. 325–328.

11. Cardiovascular disease risk awareness in systemic lupus erythematosus patients / L.V. Scalzi, S.P. Ballou, J.Y. Park et al. // *Arthritis & Rheumatism*. – 2008. – Vol. 58. – № 5. – P. 1458–1464.

12. Doria A. Atherosclerosis and Lupus: What We Know and What We Should Know // *The Journal of Rheumatology*. – 2009. – № 36. – P. 2380–2382.

13. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies / M. Mosca, C. Tani, M. Aringer et al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2010. – № 69. – P. 1269–1274.

References

1. Balyabina M.D., Slepyшева V.V., Kozlov A.V. *Terra medica*, 2007, no. 2 (14), pp. 11–17.
2. *Diagnostika i korrekcia narushenii lipidnogo obmena s celyu profilaktiki i lecheniya ateroskleroza. Rossiiskie rekomendacii V peresmotr*. [Diagnostics and correction of disorders of lipid metabolism for prevention and treatment of atherosclerosis. Russian guidelines, V review] *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal, Prilozhenie I* – Russian journal of cardiology, Appendix I, 2012, no. 4(96).
3. *Evropeiskie rekomendacii po profilaktike serdечно-сосудистykh zabolovanii v klinicheskoi praktike, 2012*. [European guidelines for the prevention of cardiovascular disease in clinical practice, 2012]. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal, Prilozhenie II* – Russian journal of cardiology, Appendix II, 2012, no. 4(96).
4. Zhuravleva M.V., Maximov M.L. *CardioSomatica* – CardioSomatics, 2011, no. 3, pp. 40–45.
5. Noskov S.M., Vasilevskaya O.A., Noskova T.S., Arzimanova N.A. *Klinicist* – Clinician, 2012, no. 1, pp. 10–15.
6. Nasonova V.A., Folomeeva O.M., Erdes I.F. *Terapevicheskii arhi* – Therapeutic Archive, 2009, no. 6, pp. 5–10.
7. Ostroumova O.D., Shukina G.N. *Rossiiskii medicinskii zhurnal* – Russian journal of medicine, 2012, no. 3, pp. 156–164.
8. *Revmatologiya: nacionalnoe rukovodstvo* [Rheumatology: national guidelines]. Moscow, GEOTAR-Media, 2008, 720 p.
9. Susekov A.V., Gornyakova N.B., Boycov S.A. *Bolezni serdca i sosudov* – Heart and vascular diseases, 2010, no. 2, pp. 26–36.
10. Amin A.R. Pleiotropic effects of statins in inflammation: friend or foe in human arthritis / A.R. Amin // *Future Rheumatology*. Vol. 3. no. 4. 2008. pp. 325–328.
11. Cardiovascular disease risk awareness in systemic lupus erythematosus patients / L.V. Scalzi, S.P. Ballou, J.Y. Park et al. // *Arthritis & Rheumatism*. 2008. Vol. 58. no. 5. pp. 1458–1464.
12. Doria A. Atherosclerosis and Lupus: What We Know and What We Should Know / A. Doria // *The Journal of Rheumatology*. 2009. no. 36. pp. 2380–2382.
13. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies / M. Mosca, C. Tani, M. Aringer et al. // *Ann. Rheum. Dis.* 2010. no. 69. pp. 1269–1274.

Рецензенты:

Гизатулина Т.П., д.м.н., профессор кафедры кардиологии ФПК и ППС, ГБОУ ВПО ТюмГМА Минздравсоцразвития РФ, зав. отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции ГБУЗ ТО ОКБ № 1, г. Тюмень;
Сафиуллина З.М., д.м.н., профессор кафедры кардиологии ФПК и ППС, ГБОУ ВПО ТюмГМА Минздравсоцразвития РФ, г. Тюмень.

Работа поступила в редакцию 15.03.2013.