

УДК 616.72-002.77:615.015

© В.В. Ярош, О.В. Радченко, 2010.

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ДОЗ СИМВАСТАТИНА И АТОРВАСТАТИНА НА ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ АКТИВНОСТИ

В.В. Ярош, О.В. Радченко

*Кафедра кардиологии и функциональной диагностики Харьковской медицинской академии последипломного образования, городская клиническая больница №8, г. Харьков.*

### COMPARATIVE ANALYSIS OF INFLUENCE OF SIMVASTATIN AND ATORVASTATINE IN DIFFERENT DOSES ON IMMUNE INDICES IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

V.V. Yarosh, O.V. Radchenko

#### SUMMARY

The statin usage is accompanied by anti-inflammatory effect with improvement of clinical criteria as well as statistically significant influence on cytokine profile in patients with rheumatoid arthritis.

### ПОРІВНЯНИЙ АНАЛІЗ ВПЛИВУ ЗАСТОСУВАННЯ РІЗНИХ ДОЗ СИМВАСТАТИНА ТА АТОРВАСТАТИНА НА ІМУНОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ З ВИСОКИМ СТУПЕНЕМ АКТИВНОСТІ

В.В. Ярош, О.В. Радченко

#### РЕЗЮМЕ

Приєм статинів разом із протизапальним ефектом, який характеризується змінами клінічних критеріїв, достовірно впливає на зміни цитокінового профілю у хворих на ревматоїдний артрит.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, статины, высокочувствительный С-реактивный белок, фактор некроза опухоли б, инетерлейкин 4.

В настоящее время продолжает активно изучаться влияние статинов на течение и прогноз не только сердечно-сосудистых заболеваний (2, 3, 4), но ряда других. Ряд исследований, проведенных в последние годы выявили положительное влияние этой группы препаратов на течение многих аутоиммунных заболеваний, в том числе и на ревматоидный артрит (2, 4). Это влияние проявляется в первую очередь снижением активности воспалительного процесса и является плейотропным эффектом статинов (1, 16). В некоторых многоцентровых исследованиях достоверно доказано, что под влиянием статинов у больных ревматоидным артритом происходит снижение основных маркеров воспаления – СОЭ, С-реактивного белка (15, 17, 18). При РА циркулирующие в сосудистом русле медиаторы воспаления являются причиной повреждения эндотелиальных клеток. В свою очередь, дисфункция эндотелия является одним из ключевых звеньев патогенеза ревматоидного артрита, как системного аутоиммунного забо-

левания (4) Хронический прогрессирующий характер этого заболевания обусловлен повышенным образованием поврежденными клетками других медиаторов воспаления – цитокинов. При этом нарушается баланс про- и противовоспалительных цитокинов в сторону первых, что является основой аутоиммунных заболеваний (9, 12, 18).

В последние годы проводится ряд исследований с целью установления роли провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в поддержании аутоиммунного процесса системного характера и возможности влияния на него путем воздействия на различные цитокины. Результаты исследований выявили способность статинов изменять отдельные показатели цитокінового профіля, что позволяет предположить возможность влияния статинов на патогенез ревматоидного артрита (14, 15, 17, 18)

В ранее проведенных исследованиях изучалось влияние статинов на провоспалительные цитокины, в частности на фактор некроза опухоли альфа,

интерлейкин 1, интерлейкин 6 у больных ревматоидным артритом, но исследований (10, 11, 13, 16), посвященных изучению действия статинов на противовоспалительное звено цитокинов, в частности интерлейкина 4 при ревматоидном артрите нами не найдено. Хотя ряд исследований *in vitro* выявили, что интерлейкин 4, синтезирующийся Т-хелперами 2 типа активирует Т-хелперы 1 типа, что способствует снижению продукции интерлейкина 1 и фактора некроза опухоли альфа тем самым останавливает деструктивные процессы в суставе, пораженном ревматоидным артритом.

Таким образом, изучение динамики изменений этого цитокина позволит более детально исследовать механизм действия статинов на активность воспалительного процесса, так как активация Т-хелперов 1 типа, которую вызывает интерлейкин 4 поданным рядом исследований способна подавлять системное хроническое воспаление (9, 12).

Целью данного исследования является сравнение влияния применения симвастатина и аторвастатина в различных дозах на отдельные про- и противовоспалительные цитокины и высокочувствительный С-реактивный белок, определяющие течение и прогноз ревматоидного артрита у больных с высокой степенью активности процесса не дающих ответ на проводимую терапию.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняло участие 80 пациентов с диагнозом ревматоидный артрит суставная форма, активность III степени согласно классификации Американской ревматологической ассоциации, соответствующие II и III степени активности по критериям Американского колледжа ревматологов 1987г не давших ответ на проводимую стандартными схемами терапию (8). Группа обследованных включала 20 мужчин и 60 женщин, что составило 25% и 75% соответственно. Средний возраст пациентов составил  $53,7 \pm 9,3$  лет. У женщин среднее значение составило 53,2 года. Продолжительность заболевания, находившихся в исследовании пациентов составила в среднем  $8,5 \pm 1,05$  лет. Пациенты были разделены на 4 группы по проницаемому препарату и по дозе этого препарата:

- 20мг симвастатина
- 40мг симвастатина
- 10мг аторвастатина
- 20мг аторвастатина.

Исследование проводилось в течение 8 недель. Всем пациентам до и после лечения проводилась клиническая оценка состояния, определялись высокочувствительный С-реактивный белок, фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин 4.

Клиническая оценка состояния больных включала изучение показателей, рекомендованных Американским колледжем ревматологов и Европейским обществом по борьбе с ревматизмом:

- подсчет количества болезненных и отечных суставов (28-суставной счет, дополненный 10 плюснефаланговыми суставами);

-оценку активности болезни и боли пациентом с помощью 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкалы;

- оценку продолжительности утренней скованности.

Помимо общеклинического обследования всем больным производились лабораторные методы исследования, включавшие:

1) определение высокочувствительного С-реактивного белка в сыворотке крови;

2)определение содержания фактора некроза опухоли ? иммуноферментным методом

3)определение уровня содержания интерлейкина 4 в сыворотке крови исследуемых больных.

Для определения высокочувствительного СРБ использовался набор реагентов «Вектор-Вест» «СРБ—ИФА—Бест», предназначенного для высокочувствительного количественного определения С-реактивного белка в сыворотке крови человека. В наборе применяется одностадийный сэндвич-вариант твердофазного ИФА с использованием двух моноклональных антител к разным антигенным детерминантам СРБ.

Определение фактора некроза опухоли альфа, интерлейкина 4 проводилось так же методом твердофазной иммуноферментной агглютинации.

Статистическая обработка полученных результатов проведена на персональном компьютере с помощью стандартных пакетов лицензионных программ Microsoft Excel и Statistica 6,0.

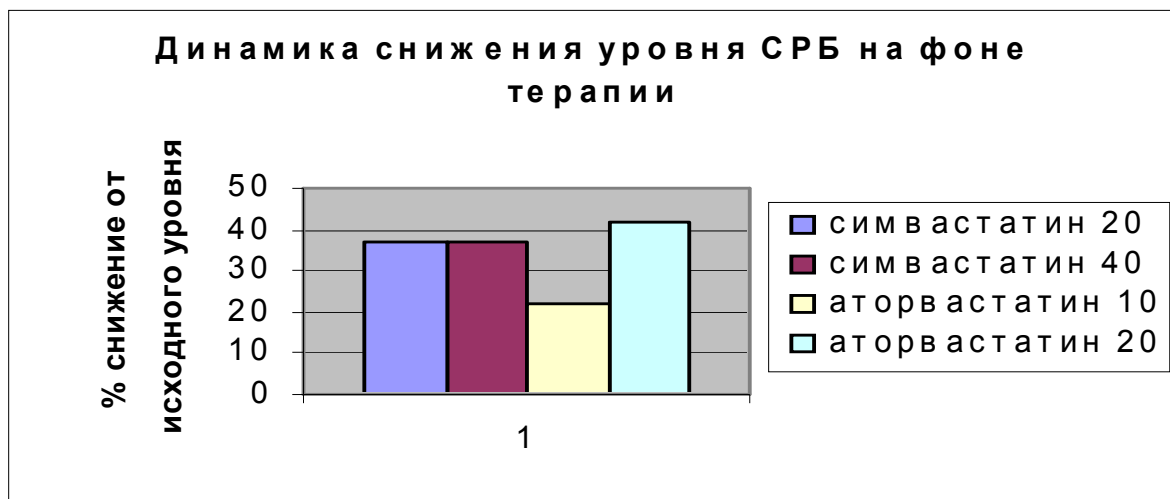
Оценивали средние значения (М), их ошибки (m), достоверность статистических показателей (p) по критериям Стьюдента и непараметрическими методами.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На фоне проводимой статинами терапии в иммунном статусе обследованных пациентов произошли изменения. При этом выявились отличия, зависящие вида препарата и дозы, в которой этот препарат применялся.

Высокочувствительный СРБ во всех группах при включении в исследование оказался повышенным, что видно в представленной ниже таблице. На фоне приема статинов в течение 8 недель среднее значение СРБ снизилось во всех группах пациентов, что видно из представленной ниже диаграммы.

Однако динамика снижения различна. Больше других этот показатель снизился на фоне приема 20 мг аторвастатина и составил  $8,55 \pm 1,34$ , наименьшие изменения СРБ претерпел на фоне приема 40мг симвастатина  $8,31 \pm 2,0$ . Во всех группах он не достиг нормальных значений, что видно на диаграмме и представленных ниже таблицах. Изменения среднего значения СРБ во всех группах оказалось статистически достоверным.



Нами было изучено процентное снижение этого показателя в каждой группе. В результате оказалось, что у пациентов принимавших симвастатин СРБ снизился на 37%. Степень снижения этого показателя не зависела от дозы принимаемого препарата. У пациентов принимавших 10 мг аторвастатина уровень СРБ снизился на 22%, а у принимавших 20 мг аторвастатина на 41%.

Следующим показателем, который мы исследовали, был провоспалительный цитокин - фактор некроза опухоли альфа. Среднее значение показателя было повышено во всех четырех группах пациентов, как видно из представленной ниже таблицы.

После приема статинов в течение 8 недель выявились изменения этого показателя во всех группах. На фоне приема 20 мг симвастатина его значение незначительно увеличилось и составило  $72,26 \pm 15,81$ . Рост этого показателя оказался столь малым, что достоверности в изменениях не выявлено.

Достоверно вырос показатель ФНО-б в группе принимавших 40 мг симвастатина и составил  $44,26 \pm 17,85$ . Таким образом, выявлена тенденция к повышению этого показателя у пациентов принимавших симвастатин, значительно более заметная при приеме большей дозы этого препарата. Противоположные изменения с показателем ФНО произошли у пациентов принимавших аторвастатин. В этих группах наблюдается динамика показателя в сторону уменьшения. На фоне приема 20 мг едва заметная, среднее значение здесь составило  $22,39 \pm 6,32$ . Однако уменьшение показателя не является достоверным. У пациентов принимавших 10 мг аторвастатина уменьшение ФНО-б оказалось достоверным, среднее значение после окончания приема препарата составило  $52,88 \pm 11,09$ . Имеет место прямая зависимость между уровнем показателя до лечения и степенью его изменения во время лечения. В группах с приемом симвастатина ФНО-б снижался, а на фоне приема аторвастатина повышался.

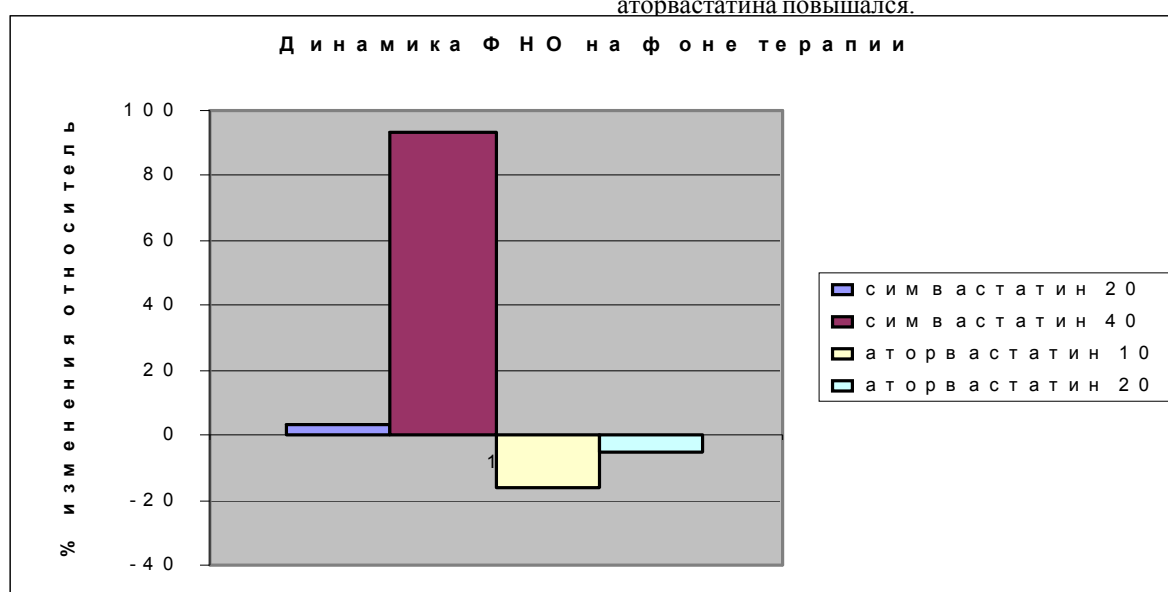
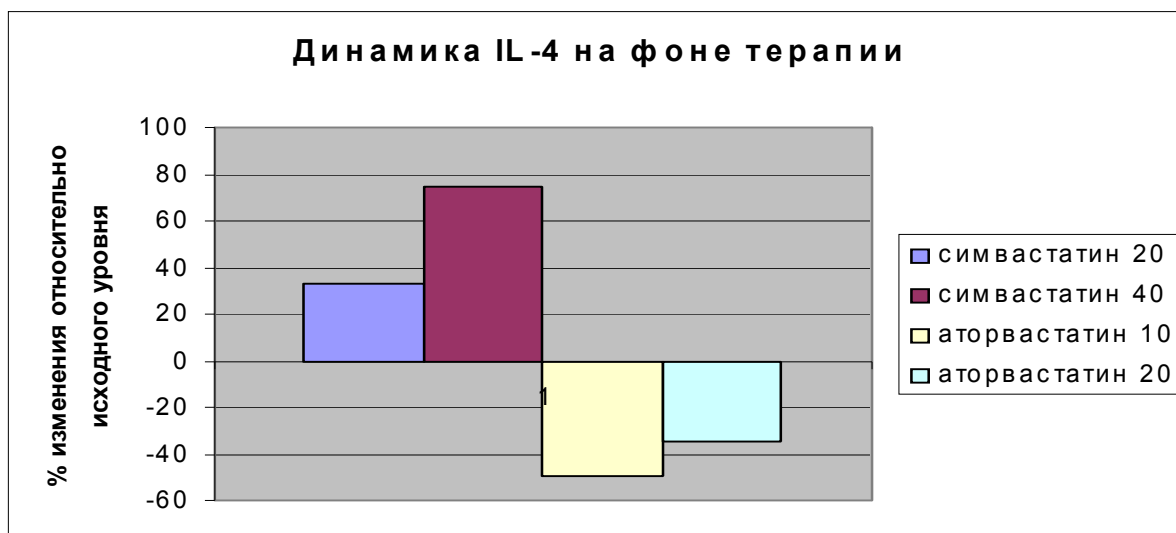


Рис. 2. Динамика ФНО на фоне терапии.

Следующим показателем, динамику которого изучить мы ставили целью был интерлейкин 4, относящийся к семейству противовоспалительных цитокинов.

Интерлейкин 4 до начала лечения был повышен во всех группах пациентов, принявших участие в исследовании, но с различной степенью отклонения от нормальных значений. Как видно из представленных таблиц, у одной из групп пациентов принимавших симвастатин IL4 оказался низким, а в другой значительно более высоким. Такая же картина выявилась и в группах, находившихся на приеме аторвастатина в различных дозах. Таким образом, у нас появилась возможность анализа изменений этого показателя с различным начальным уровнем в зависимости от принимаемого препарата.

Динамика этого показателя выглядит следующим образом: у пациентов принимавших симвастатин интерлейкин-4 достоверно повышался как в дозе 20мг (среднее значение составило  $55,0 \pm 13,26$ ), так и в дозе 40мг со средним значением  $32,03 \pm 8,89$ . При приеме аторвастатина интерлейкин 4 снижался в обеих группах. Более выражена динамика этого показателя при приеме 10мг препарата со средним значением  $40,51 \pm 7,39$ , совсем незначительная при приеме 20мг. В данной группе среднее значение  $16,65 \pm 3,24$ . Во время приема 20мг симвастатина уровень интерлейкина 4 увеличился на 33%. Пациенты с приемом 40мг симвастатина, имели при включении в исследование уровни этого показателя незначительно отличающиеся от нормальных. Интерлейкин 4 увеличился в данной группе пациентов на 75%.



**Рис. 3. Динамика IL-4 на фоне терапии.**

У пациентов принимавших 20мг аторвастатина уровень интерлейкина 4 снизился на 34%, а у принимавших 10 аторвастатина на 50%. При этом у принимавших аторвастатин в дозе 20мг этот показатель достиг нормальных значений, а у принимавших 10мг аторвастатина остался повышенным.

В результате исследования выявлено достоверное влияние статинов на цитокиновый профиль. Эти изменения на приеме симвастатина отличаются от таковых при приеме аторвастатина. Исходя из этого, можно предположить, что противовоспалительный эффект симвастатина и аторвастатина у больных ревматоидным артритом имеет различные механизмы.

Полученные ранее данные и данные нашего исследования позволяют предположить, что противовоспалительный эффект симвастатина носит иммуномодулирующий характер и влияет на патогенетические звенья заболевания, заключающиеся в повышении уровня интерлейкина 4, который помимо усиления противовоспалительного звена воспаления, сдвигает баланс иммунного ответа в сторону клеточ-

ного, тем самым активизируя противовоспалительные свойства фактора некроза опухоли альфа.

Действие симвастатина повышает противовоспалительные цитокины, а именно интерлейкин 4. В сочетании с достоверно снижающимися клиническими показателями активности воспалительного процесса и можно сделать вывод, что симвастатин влияет на патогенез ревматоидного артрита и оказывает иммуномодулирующее действие. Повышение показателя фактора некроза опухоли альфа у этих пациентов также можно объяснить таким действием препарата, что было выявлено и в проведенных ранее исследованиях.

Полученные нами изменения в цитокиновом профиле при приеме аторвастатина в сочетании с клиническими показателями активности процесса позволяют говорить о противовоспалительном эффекте последнего при приеме 20мг препарата и не являются достоверными при приеме 10мг, что так же соответствует опубликованным ранее исследованиям – уменьшение активности заболевания обуслов-

лено снижением уровня как провоспалительных цитокинов так и противовоспалительного звеньев. О возможном иммуномодулирующем действии этого статина предположить не представляется возможным.

Степень изменений как клинических, так и иммунологических показателей практически не зависела от дозы симвастатина. Воздействие аторвастатина на эти показатели достоверно зависело от дозы принимаемого препарата. 20мг аторвастатина были достоверно более эффективны по сравнению 10мг этого препарата.

### ВЫВОДЫ

1 Прием статинов, наряду с противовоспалительным эффектом, проявляющимся изменениями клинических критериев достоверно влияет на изменения цитокинового профиля у больных ревматоидным артритом.

2 Изменения цитокинового профиля отличаются при приеме симвастатина и аторвастатина. Симвастатин преимущественно повышает уровень противовоспалительных цитокинов (интерлейкина-4) в то время как аторвастатин снижает уровень провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли альфа), что обусловлено различным механизмом действия изучаемых препаратов.

3 Динамика изменений высокочувствительного С-реактивного белка не зависела от дозы симвастатина и достоверно зависела от дозы аторвастатина.

4 Для более полного представления о механизмах действия статинов на течение ревматоидного артрита необходимо проведение дальнейших исследований с изучением большего количества цитокинов, представляющих различные звенья иммунитета.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Д. М. Аронов. Плейотропные эффекты статинов. Кардиология №8 2008г.
2. А.И. Дядык, А.Э. Багрий. Применение аторвастатина у больных с ревматоидным артритом. Український ревматологічний журнал № 3 (25) 2006.
3. Д. Майрон. Современные перспективы применения статинов. Международный Медицинский Журнал №6 2000г.
4. Насонов Е.Л. Перспективы применения статинов в ревматологии. РМЖ №11 2003г
5. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2005;52(3):722-732.
6. H. Taki, E. Sugiyama, A. Kuroda, T. Mino and M. Kobayashi. Interleukin-4 inhibits interleukin-11 production by rheumatoid synovial cells *Rheumatology* 2000; 39: 728-731.