



УДК: 615.036.8

**ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АТОРВАСТАТИНА В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ
ОСТЕОАРТРОЗОМ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ****EXPERIENCE OF ATORVASTATIN TREATMENT OF THE PATIENTS WITH
OSTEOARTHRITIS AND METABOLIC SYNDROME****А.Н. Крапивина
A.N. Krapivina***Липецкая областная клиническая больница, Россия, 388005, г. Липецк, ул. Московская, 6 а**Lipetsk Regional Clinical Hospital, Russia, 388005, Lipetsk, Moscovskaya St., 6 a**E-mail: reumotd@mail.ru*

Аннотация. Цель исследования: оценка воздействия аторвастатина на динамику показателей липидного обмена, выраженности воспалительной активности и выраженности боли у больных остеоартрозом с метаболическим синдромом (МС).

Материалы и методы: в исследование включено 74 больных остеоартрозом с МС. 37 из них (контрольная группа) получали стандартную патогенетическую терапию. В основной группе (37 человек) также принимали аторвастатин по 10 мг в сутки на протяжении 12 месяцев. У пациентов обеих групп определяли показатели липидного спектра крови, значения СОЭ, С-реактивного белка (СРБ) и фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), а также выраженность боли по шкале ВАШ, значения индексов Lequesne и WOMAC.

Результаты: за время наблюдения в основной группе больных регистрировалась положительная динамика по всем показателям липидного спектра крови, снижение СОЭ, СРБ и ФНО- α , достоверное уменьшение боли, а также снижение интенсивности суставных проявлений согласно индексам Lequesne и WOMAC по сравнению с контрольной группой больных.

Resume. The purpose of the study: evaluate the effects of atorvastatin on the dynamics of lipid profile, values of the intensity of inflammatory activity and severity of pain in patients with osteoarthritis and metabolic syndrome (MS).

Material and methods: the study included 74 patients with osteoarthritis and metabolic syndrome. 37 of them (control group) received standard pathogenic therapy. In the main group (37 subjects) also received atorvastatin 10 mg / day for 12 months. In patients of both groups the indices of lipid spectrum of blood, the values of ESR, C-reactive protein (CRP) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) and the severity of pain scale, Lequesne index and WOMAC were determined.

Results: during follow-up period in the main group of patients improvement in lipid profile, reduction in ESR, CRP and TNF- α , significant decrease in pain and a decrease in the intensity of the articular manifestations according to the WOMAC and Lequesne indices compared with the control group patients were detected.

Ключевые слова: метаболический синдром, остеоартроз, аторвастатин.

Keywords: metabolic syndrome, osteoarthritis, atorvastatin.

Введение

Остеоартроз представляет собой наиболее часто встречаемую форму ревматологической патологии суставов, затрагивающую по эпидемиологическим данным не менее 20% населения всего мира. Однако несвоевременная постановка диагноза в совокупности с низко результативной терапией неминуемо влекут за собой увеличение временной трудоспособности и в конечном итоге приводят к необратимым изменениям и инвалидизации работающего населения. При этом причина развития заболевания кроется в нарушении функций хрящевого матрикса, при гиперпродукции интерлейкинов 1 и 6, а также фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) происходит усиление катаболизма хрящевой ткани, а также структурная перестройка субхондральной кости [Насонова, Насонов, 2008]. Кроме того, наличие метаболического синдрома (МС) усугубляет процессы катаболизма хряща [Васильева, Лахин, 2012], ассоциация гипертриглицеридемии с гиперпродукцией ФНО- α [Доценко и др., 2001] провоцирует дальнейшее разрушения хрящевого матрикса, что подтверждено данными артроскопического исследования у пациентов остеоартрозом с МС [Ивлева, 2005]. Дислипидемия, одна из составляющих МС, тесно взаимосвязана с эрозивными дефектами в структуре хрящевой ткани и приводит к частому рецидивированию синовитов и усилению болевого синдрома [Кратнов и др., 2006; Bailey, 1996], что свидетельствует об отрицательном воздействии МС на клинику остеоартроза.

В настоящее время в практической работе для коррекции липидных нарушений широко применяются статины, которые ограничивают синтез холестерина. А полученные данные о так называемых плейотропных эффектах данной группы препаратов, не связанных с основным липидснижающим действием, в числе которых противовоспалительный, сосудорасширяющий, антиоксидантный эффекты [Лахин, 2010; Liao, 2005] позволяют использовать статины не только для коррекции липидного спектра крови, но и для лечения коморбидных состояний.

Цель

Цель исследования: оценить клиническую эффективность аторвастатина на динамику показателей липидного спектра крови, а также на характер суставных изменений и интенсивность воспалительной активности у больных остеоартрозом с МС.

Объекты и методы исследования

В исследование включено 74 пациента с верифицированным остеоартрозом и МС. Больные наблюдались у ревматолога Липецкой областной клинической больницы в 2013-2015 гг. Все пациенты были рандомизированы на две группы. Контрольную группу из 37 человек составили – 11 мужчин и 26 женщин в возрастной группе от 44 до 68 лет, которые получали стандартную патогенетическую терапию остеоартроза. Основную группу из 37 больных составили 9 мужчин и 28 женщин в возрасте от 46 до 67 лет, которые принимали аторвастатин совместно со стандартным патогенетическим лечением остеоартроза.

Среди пациентов длительность основного заболевания – остеоартроза – составила: до 5 лет у 33.8% пациентов; от 5 до 10 лет – у 43.2 %, более 10 лет – у 23% больных. Рентгенологические изменения II ст. (согласно диагностическим критериям I. Kellgren и I. Lawerens) определялись при обследовании у всех 100% пациентов. Синовиты диагностировались клинически и были верифицированы инструментально путем ультразвуковой диагностики суставов. Также у всех 74 больных были выявлены нарушения липидного обмена: у всех пациентов отмечено увеличение показателей суммарного холестерина (СХ), ХС-ЛПНП и триглицеридов (ТГ). Также регистрировалась артериальная гипертензия (у 98.7% больных), ожирение (у 94.6%), ИБС (87.8%).

Интенсивность суставного синдрома определялась на основании выраженности боли при движении и в покое по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) (мм). Данный показатель отражает интенсивность боли по оценке больного, с использованием 100-миллиметровой шкалы боли, где 0 означает отсутствие боли, а 100 – максимальную интенсивность боли [Ассоциация ревматологов России, 2007]. При этом данный показатель оценивался отдельно при движении и в покое. Индекс Lequesne включал оценку боли в покое и при ходьбе (5 вопросов), максимально проходимого расстояния (1 вопрос) и повседневной активности (4 вопроса). Оценка каждого вопроса в баллах суммировалась и составляла счет тяжести заболевания. Индекс WOMAC (Western Ontario and McMaster University) определялся с помощью опросника для самостоятельной оценки пациентом выраженности боли в покое и при ходьбе (5 вопросов), выраженности и длительности скованности (2 вопроса) и функциональной недостаточности в повседневной деятельности (17 вопросов). При этом оценка проводилась по шкале ВАШ (в см), а затем все показатели суммировались.

Пациентам обеих групп были назначены нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) (нимесулид 100 мг×2р, либо мелоксикам 15 мг/утром), хондроитин 100 мг в/м, при наличии синовитов внутрисуставно вводили лорноксикам 8 мг после пункции сустава. Амбулаторно пациенты также получали симптом-модифицирующие препараты медленного действия (хондроитин сульфат 1000 мг/сут. и глюкозамин 1500 мг/сут. по 3 месяца 2 курса в год). НПВП системно амбулаторно пациенты обеих групп не принимали. Также пациенты получали препараты ацетилсалициловой кислоты и гипотензивные средства, причем метаболически нейтральные – ингибиторы АПФ и блокаторы кальциевых каналов. Контрольные осмотры проводились через 3, 6 и 12 месяцев. При наличии синовитов после пункции пациентам вводили по 8 мг лорноксикама внутрисуставно. Аторвастатин был назначен больным основной группы по 10 мг в сутки на протяжении всего исследования. В обеих группах определяли в динамике показатели липидного спектра крови: суммарный холестерин (СХ), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеидов высокой (ХС-ЛПВП) и низкой (ХС-ЛПНП) плотности. Также оценивали показатели воспалительной активности: СОЭ (по Вестергрену), С-реактивный белок (СРБ), фактор некроза опухоли-α (ФНО-α). Выраженность болевого синдрома определяли по шкале ВАШ, индексам Lequesne и WOMAC изначально, а также через 3, 6 и 12 месяцев. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Microsoft Excell пакета Microsoft Office 2003. Подсчитывали величину средней, ошибки средней. Достоверность различий изученных показателей в контрольной и основной группах определяли по критерию Стьюдента.



Результаты и их обсуждение

Среди пациентов, получавших аторвастатин, нежелательных побочных эффектов на протяжении наблюдения отмечено не было. У больных, составивших контрольную группу, показатель СХ достоверно не менялся, однако наметилась тенденция к его росту и к концу исследования данный показатель недостоверно увеличился на 6.8%. При этом показатель ТГ имел аналогичную тенденцию к росту на 7.7%. В основной группе, напротив, СХ достоверно снизился уже через 3 месяца наблюдения на 27.2% ($p < 0.001$) и был достоверно ниже первоначальных значений на 29.0% ($p < 0.001$) через 6 месяцев и на 31.8% ($p < 0.001$) через 12 месяцев. Уровень ТГ также достоверно уменьшился через 3 месяца 12.9% ($p < 0.01$), через 6 месяцев на 15% ($p < 0.001$) и концу исследования был ниже первоначального показателя на 17.1% ($p < 0.001$). При сравнении данных показателей в обеих группах больных оказалось, что СХ и ТГ были достоверно ниже в основной группе больных через 3, 6 и 12 месяцев ($p < 0.001$) (табл. 1).

У пациентов, составивших контрольную группу, наблюдалась статистически недостоверная тенденция к снижению показателя ХС-ЛПВП через 3 и 6 месяцев, а к концу исследования данный показатель достоверно уменьшился на 12.3% ($p < 0.01$). Показатель ХС-ЛПНП напротив имел тенденцию к росту через 3 и 6 месяцев, и достоверно увеличился к концу исследования на 10.8% ($p < 0.01$). В основной группе больных значения ХС-ЛПВП достоверно выросли через 3 месяца на 13.1% ($p < 0.05$), через 6 месяцев этот показатель оказался выше первоначальных значений на 16.8% ($p < 0.01$), а концу исследования – на 18.7% ($p < 0.01$). При этом отмечалось достоверное значительное снижение показателя ХС-ЛПНП уже через 3 месяца на 34.5% ($p < 0.001$), и в дальнейшем до конца исследования данный показатель был достоверно ниже первоначальных значений ($p < 0.001$) (табл. 1). При оценке значений ХС-ЛПВП и ХС-ЛПНП в обеих группах больных, оказалась, что среди пациентов, принимавших аторвастатин, значения ХС-ЛПВП были достоверно выше чем в контрольной группе через 3, 6 и 12 месяцев наблюдения ($p < 0.001$), а показатель ХС-ЛПВП в основной группе, напротив, спустя 3, 6 и 12 месяцев был достоверно ниже, чем в контрольной группе больных ($p < 0.001$).

Таблица 1
Table. 1

Динамика показателей липидного спектра в контрольной и основной группе пациентов за 12 месяцев
Dynamics of indicators of a lipidic range in control and main group of patients in 12 months

Показатели	Группа	1 сутки	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Через 12 мес.
СХ, ммоль/л	Контрольная	5.71±0.16	5.74±0.13	5.79±0.14	6.1±0.14
	Основная	6.04±0.14	4.40±0.11	4.29±0.10	4.12±0.11
р		недостоверно	<0.001	<0.001	<0.001
ТГ, моль/л	Контрольная	2.34±0.13	2.39±0.12	2.46±0.13	2.52±0.13
	Основная	2.40±0.13	2.09±0.11	2.04±0.10	1.99±0.12
р		недостоверно	недостоверно	<0.05	<0.01
ХС-ЛПВП, ммоль/л	Контрольная	1.06±0.04	1.01±0.04	1.00±0.03	0.93±0.03
	Основная	1.07±0.03	1.21±0.04	1.25±0.03	1.27±0.03
р		недостоверно	<0.001	<0.001	<0.001
ХС-ЛПНП, ммоль/л	Контрольная	4.00±0.12	4.11±0.10	4.21±0.10	4.43±0.09
	Основная	4.09±0.12	2.68±0.11	2.63±0.11	2.51±0.09
р		недостоверно	недостоверно	<0.01	<0.001

В контрольной группе больных значения СОЭ имели тенденцию к увеличению на протяжении 6 месяцев, а концу исследования достоверно выросли на 10.4% ($p < 0.05$). При этом показатели СРБ и ФНО-α также имели тенденцию к росту на протяжении всего исследования. У пациентов основной группы значения СОЭ снизились на 23% ($p < 0.001$) через 3 месяца, на 25.3% ($p < 0.001$) через 6 месяцев, на 32.6% ($p < 0.001$) через 12 месяцев. При этом значения СРБ также достоверно уменьшились на 57.6% ($p < 0.001$) через 3 месяца, на 61.9% ($p < 0.001$) через 6 месяцев, на 66.9% ($p < 0.001$) к концу исследования. А значения ФНО-α также достоверно снизились через 3 месяца на 29.4% ($p < 0.001$), на 34.1% ($p < 0.001$) через 6 месяцев, на 41.2% ($p < 0.001$) через 12 месяцев (табл. 2). При оценке данных показателей в обеих группах оказалось, что все три показателя оказались достоверно ниже в основной группе больных спустя 3, 6 и 12 месяцев ($p < 0.001$).



Таблица 2
Table. 2

Динамика показателей СОЭ, СРБ и ФНО-α в контрольной и основной группе пациентов за 12 месяцев
Dynamics of indicators of SOE, SRB and FNO-α in control and main group of patients in 12 months

Показатель	Группа	1 сутки	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Через 12 мес.
СОЭ, мм/ч	Контрольная	17.3±0.64	17.9±0.54	18.6±0.58	19.1±0.57
	Основная	17.8±0.72	13.7±0.34	13.3±0.31	12.0±0.32
p		недостаточно	<0.001	<0.001	<0.001
СРБ, мг/л	Контрольная	14.6±0.64	14.3±0.46	15.1±0.52	16.4±0.65
	Основная	13.9±0.60	5.9±0.27	5.3±0.25	4.6±0.26
p		недостаточно	<0.001	<0.001	<0.001
ФНО-α, пг/мл	Контрольная	8.4±0.50	7.9±0.29	8.3±0.32	8.7±0.30
	Основная	8.5±0.48	6.0±0.37	5.6±0.30	5.0±0.29
p		недостаточно	<0.001	<0.001	<0.001

При оценки выраженности боли по шкале ВАШ, оказалось, что в контрольной группе больных показатели спустя 3, 6 и 12 месяцев не отличались от первоначальных, тогда как в основной группе они были достоверно ниже через 3, 6 и 12 месяцев (p<0.001) (табл. 3). При сравнении данных показателей в обеих группах оказалось, что интенсивность в покое в основной группе была достоверно ниже через 3 месяца (p<0.01), 6 и 12 месяцев (p<0.001), а боли при движении – достоверно ниже через 6 (p<0.01) и 12 месяцев (p<0.001) (табл. 3).

Таблица 3
Table. 3

Динамика показателей суставного статуса в контрольной и основной группах больных за 12 месяцев
Dynamics of indicators of the articulate status in control and main groups of patients in 12 months

Показатель	Группа	1 сутки	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Через 12 мес.
ВАШ при движении, мм	Контрольная	56.7±0.68	53.5±1.77	55.4±1.51	57.3±1.53
	Основная	57.7±0.70	51.6±0.80	49.5±0.76	46.0±0.82
p		недостаточно	недостаточно	<0.01	<0.001
ВАШ в покое, мм	Контрольная	20.8±1.46	19.2±1.54	20.3±1.51	21.8±1.60
	Основная	23.1±1.51	12.9±0.87	11.2±0.70	10.5±0.51
p		нд	<0.01	<0.001	<0.001
Lequesne, баллы	Контрольная	10.7±1.14	9.3±0.51	10.6±0.33	10.8±0.31
	Основная	11.0±0.40	8.8±0.27	8.5±0.24	7.8±0.20
p		недостаточно	недостаточно	<0.001	<0.001
WOMAC, см	Контрольная	104.4±1.73	99.9±1.87	107.2±1.74	111.3±1.78
	Основная	110.1±1.92	98.4±0.97	94.5±0.86	91.9±0.43
p		недостаточно	недостаточно	<0.001	<0.001

В контрольной группе больных значения индекса Lequesne не отличались от первоначальных, а значения индекса WOMAC достоверно выросли к концу исследования (p<0.01). У пациентов, принимавших аторвастатин, показатели индекса Lequesne и WOMAC были ниже первоначальных значений на протяжении всего исследования (p<0.001).

При сравнении показателей индексов Lequesne и WOMAC в обеих группах больных, выяснялось, что индекс WOMAC изначально в контрольной группе больных был достоверно ниже (p<0.05), чем у пациентов, получавших аторвастатин, однако через 6 и 12 месяцев у больных в основной группе данные показатели оказались достоверно ниже, чем в контрольной группе (p<0.001) (табл. 3).

Широкое применение статинов на сегодняшний день в лечении сердечно-сосудистой патологии ассоциировано с улучшением долгосрочного прогноза и снижением летальности у пациентов с атеросклеротическими изменениями и нарушением обмена липидов [Чазов, 2004]. А современные данные о сопутствующих плеiotропных эффектах статинов позволяют достичь положительных результатов в отношении улучшения микроциркуляции, снижение эндотелиальной дисфункции, а также снижения воспалительной активности [Liao, 2005; Васильева, Лахин, 2012].

Положительное влияние аторвастатина было подтверждено и в данном исследовании. Так, помимо влияния на показатели липидного обмена и достоверного снижения показателей СХ, ТГ, ХС-ЛПНП при увеличении ХС-ЛПВП, оказалось возможным достичь снижения интенсивности воспалительной активности, что нашло свое подтверждение в достоверном снижении показателей СОЭ, СРБ и ФНО-α. При этом были достигнуты достоверно более благоприятные показатели по



динамике показателей суставного статуса и выраженности болевого синдрома при движении и в покое у пациентов с остеоартрозом и МС.

Выводы

1. На фоне приема аторвастатина в дозировке 10 мг в сутки на протяжении 12 месяцев нежелательных побочных реакций, требующих отмены препарата, отмечено не было.
2. Под воздействием аторвастатина удалось достичь положительных изменений со стороны всех основных показателей липидного спектра крови: снижение СХ с 6.04 ± 0.14 ммоль/л до 4.12 ± 0.11 ммоль/л ($p < 0.001$), снижение ТГ с 2.40 ± 0.13 ммоль/л до 1.99 ± 0.12 ммоль/л ($p < 0.001$), снижение ХС-ЛПНП с 4.09 ± 0.12 ммоль/л до 2.51 ± 0.09 ммоль/л ($p < 0.001$), увеличение ХС-ЛПВП с 1.07 ± 0.03 ммоль/л до 1.27 ± 0.03 ммоль/л ($p < 0.001$).
3. В группе больных, получавших аторвастатин достоверно снизились показатели воспалительной активности – СРБ, СОЭ, ФНО- α сравнительно с аналогичными показателями до лечения.
4. У пациентов основной группы были отмечены достоверно более низкие значения индекса ВАШ в покое и при движении, индексов Lequesne и WOMAC, что доказывает положительное влияние статинов на показатели суставного статуса при остеоартрозе.
5. Полученные данные позволяют рекомендовать включение статинов в комплексную схему лечения больных остеоартрозом с МС.

Список литературы References

- Васильева Л.В., Лахин Д.И. 2012. Коррекция нарушений липидного и углеводного обмена у больных с метаболическим синдромом. Вестник новых медицинских технологий, 19 (2): 253-254.
- Vasil'eva L.V., Lahin D.I. 2012. Korrekciija narushenij lipidnogo i uglevodnogo obmena u bol'nyh s metabolicheskim sindromom [Correction of violations of a lipidic and carbohydrate exchange at patients with a metabolic syndrome]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij, 19 (2): 253-254. (in Russian)
- Васильева Л.В., Лахин Д.И. 2012. Остеоартроз и метаболический синдром – современное видение проблемы. Вестник новых медицинских технологий, 19 (4): 40-43.
- Vasil'eva L.V., Lahin D.I. 2012. Osteoartroz i metabolicheskij sindrom – sovremennoe videnie problem [Osteoarthritis and metabolic syndrome – modern vision of a problem]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij, 19 (4): 40-43. (in Russian)
- Доценко Э.А., Юпатов Г.И., Чиркин А.А. 2001. Холестерин и липопротеиды низкой плотности как эндогенные иммуномодуляторы. Клин. иммунология, 3: 6-15.
- Docenko Je.A., Jupatov G.I., Chirkin A.A. 2001. Holesterin i lipoproteidy nizkoj plotnosti kak jendogennye immunomodulatory [Cholesterol and lipoproteida of low density as endogenous immunomodulators]. Klin. immunologija, 3: 6-15. (in Russian)
- Ивлева А.Я. 2005. Новые перспективы превентивной фармакотерапии при метаболическом синдроме. Тер. архив, 4: 90-93.
- Ivleva A.Ja. 2005. Novye perspektivy preventivnoj farmakoterapii pri metabolicheskom syndrome [New prospects of preventive pharmacotherapy at a metabolic syndrome]. Ter. arhiv, 4: 90-93. (in Russian)
- Кратнов А.Е., Курьлева К.В., Кратнов А.А. 2006. Связь первичного остеоартроза и метаболического синдрома. Клин. медицина, 6: 42-46.
- Kratnov A.E., Kuryleva K.V., Kratnov A.A. 2006. Svjaz' pervichnogo osteoartroza i metabolicheskogo sindroma [Communication of primary osteoarthritis and metabolic syndrome]. Klin. medicina, 6: 42-46. (in Russian)
- Лахин Д.И. 2010. Эффективность аторвастатина (липтонорма) в отношении основных проявлений метаболического синдрома у больных остеоартрозом. Аспирантский вестник Поволжья, 3-4: 38-44.
- Lahin D.I. 2010. Jеffektivnost' atorvastatina (liptonorma) v otnoshenii osnovnyh projavlenij metabolicheskogo sindroma u bol'nyh osteoartrozom [Efficiency of an atorvastatin (liptonorm) concerning the main manifestations of a metabolic syndrome at patients with osteoarthritis]. Aspirantskij vestnik Povolzh'ja, 3-4: 38-44. (in Russian)
- Международные индексы оценки активности, функционального статуса и качества жизни больных ревматическими заболеваниями. 2008. М., Ассоциация ревматологов России. 78.
- Mezhdunarodnye indeksy ocenki aktivnosti, funkcional'nogo statusa i kachestva zhizni bol'nyh revmaticeskimi zabojevanijami [International indexes of an assessment of activity, functional status and quality of life of patients with rheumatic diseases]. 2008. M., Associacija revmatologov Rossii. 78. (in Russian)
- Насонов Е.Л., Насонова В.А. 2008. Ревматология: национальное руководство. М., ГЭОТАР-Медиа. 714.
- Nasonov E.L., Nasonova V.A. 2008. Revmatologija: nacional'noe rukovodstvo [Rheumatology: national leaders]. M., GJeOTAR-Media. 714. (in Russian)
- Чазов Е.И., Беленков Ю.Н., Борисова Е.О. 2004. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: руководство для практикующих врачей. М., Литтерра. 972.
- Chazov E.I., Belenkov Ju.N., Borisova E.O. 2004. Racional'naja farmakoterapija serdechno-sosudistyh zabojevanij: rukovodstvo dlja praktikujushhijh vrachej [Rational pharmacotherapy of cardiovascular diseases: the management for the practicing doctors]. M., Litterra. 972. (in Russian)
- Bailey C.J., Turner R.C. 1996. Metformin. N. Engl. J. Med., 334 (9): 574-579.
- Liao J.K. 2005. Clinical implications for statin pleiotropy. Curr. Opin. Lipidol., 16 (6): 624-629.