

Д.С. Новикова, Т.В. Попкова, Е.Л. Насонов

Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва

СНИЖЕНИЕ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ: ДВОЙНАЯ ПОЛЬЗА СТАТИНОВ

Контакты: Диана Сергеевна Новикова irramnlab@rambler.ru
Contact: Diana Sergeevna Novikova irramnlab@rambler.ru

Одной из основных причин летальности при ревматоидном артрите (РА) являются сердечно-сосудистые катастрофы: инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, внезапная сердечная смерть, — обусловленные ранним развитием и быстрым прогрессированием атеросклеротического поражения сосудов [1, 2]. Метаанализ 17 проспективных исследований (n=92 000) свидетельствует о повышении уровня сердечно-сосудистой летальности при РА на 60% по сравнению с общей популяцией, причем за последние 50 лет отсутствует тенденция к его снижению [3]. Относительный риск (ОР) развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при РА выше, чем при сахарном диабете (СД) [4], высокий риск ССО регистрируется на 10 лет раньше, чем у лиц без ревматических заболеваний (РЗ) [5]. Его нарастание отмечено уже в дебюте заболевания и ассоциировано с серопозитивностью по ревматоидному фактору (РФ) и/или с гиперпродукцией антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) [6—9].

Увеличение кардиоваскулярной летальности при РА обусловлено накоплением традиционных факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ); хроническим воспалением/аутоиммунными нарушениями, составляющими основу патогенеза этого заболевания; побочными эффектами противоревматической терапии и, что особенно важно, недостаточным вниманием к профилактике ССО со стороны врачей и пациентов.

Профилактика ССО у больных РА представляет сложную задачу и требует взаимодействия между врачами различных специальностей, как на этапе диагностики, так и лечения. В связи с этим в НИИР РАМН на основании рекомендаций Европейской антиревматической лиги (EULAR) и результатов собственных исследований были разработаны рекомендации по снижению риска развития ССО у больных РА [1, 2].

Одним из основополагающих пунктов профилактики ССО при РА является оценка суммарного кардиоваскулярного риска (СКР), которую необходимо проводить всем больным РА с помощью таблицы SCORE (www.escardio.org/prevention) для определения оптимальной стратегии по коррекции модифицируемых факторов, увеличивающих вероятность развития ССО. Оценка риска ССО целесообразно интегрировать в рутинный визит к ревматологу с обязательным определением липидного спектра крови: уровня общего холестерина (ОХС), ХС липопротеидов низкой (ХС ЛПНП) и высокой (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ) — и измерением уровня артериального давления. До настоящего времени частота определения липидного профиля при РА остается ниже, чем в общей популяции [10] и при остеоартрозе [11]; за

2,5 года наблюдения только у 60% больных РА хотя бы один раз проводят измерение уровня липидов крови [11].

Как известно, высокие уровни ХС ЛПНП (апоВ), преобладание в спектре ЛПНП мелких плотных частиц и низкие значения ХС ЛПВП (апоА1) являются тремя принципиальными детерминантами высокого риска развития атеросклероза в общей популяции. Степень риска увеличивается, если повышенному уровню ХС ЛПНП и низкому уровню ХС ЛПВП сопутствует гипертриглицеридемия. Соотношение ОХС/ХС ЛПВП также является важным прогностическим фактором развития ССО [12]. Нарушения в системе транспорта ХС играют важную роль в развитии атеросклероза и при РА. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют об увеличении частоты дислипидемии (ДЛП) у этой категории больных (до 84%) по сравнению с лицами, не имеющими РЗ [13—17].

У пациентов с РА за несколько лет до клинической манифестации заболевания наблюдается повышение уровня ОХС и снижение концентрации ХС ЛПВП [18, 19], поэтому возникает закономерный вопрос — на каком этапе происходит увеличение кардиоваскулярного риска при РА? С одной стороны, его повышение может быть обусловлено иммуновоспалительными изменениями, предшествующими клиническим проявлениям РА. С другой стороны, согласно концепции общих факторов риска ССЗ и РА, пациенты с высоким риском ССЗ могут быть более чувствительны к развитию РА или других аутоиммунных заболеваний [20]. Например, курение и ДЛП ассоциируются с увеличением риска развития РА [21—23].

При активном РА нарушения липидного спектра крови характеризуются снижением концентрации «атерогенных» липидов: ОХС, ТГ, липопротеида (а) — ЛП (а) и, в большей степени, «антиатерогенных» липопротеидов (ХС ЛПВП), что приводит к увеличению индекса атерогенности (ИА) (рис. 1) [24]. Результаты исследования N. Sattar и соавт. [25] и наши данные [14] указывают на ассоциацию между уровнем С-реактивного белка (СРБ), цитокинами (прежде всего интерлейкина 6 — ИЛ 6), клеточными молекулами адгезии и показателями липидного спектра крови, подтверждая концепцию о вкладе хронического воспаления в развитие ДЛП при РА (табл. 1). Полагают, что повышение уровня ТГ, снижение концентрации ХС ЛПВП и увеличение выработки свободных жирных кислот на фоне высокой активности аутоиммунного процесса связано со способностью «провоспалительных» цитокинов и острофазовых белков подавлять активность липопротеинлипазы (ЛПЛ). В результате сложных механизмов обмена липидов крови высокий уровень ТГ приводит к снижению концентрации ХС ЛПВП и повышению синтеза проатерогенных маленьких плотных частиц

ЛПНП [26]. Важное значение в этом процессе играют частицы ЛПВП и апоА1. АпоА1 ингибирует взаимодействие Т-лимфоцитов с моноцитами, а также подавляет продукцию ИЛ 1 и фактора некроза опухоли α (ФНО α) [27]. При воспалении под действием сывороточного амилоидного белка А (SAA), гаптоглобина и фосфолипазы А2 частицы ЛПВП приобретают провоспалительные свойства [28]. При РА такие провоспалительные частицы ЛПВП встречаются в 5 раз чаще (20%), чем в контрольной группе (4%) [29]. В синовиальной жидкости больных с высокой активностью РА обнаружено большее количество частиц ЛПВП [30]. У пациентов с ранним РА отмечены повышение уровня ингибитора к окисленному ЛПНП и снижение активности липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2, принимающих участие в патогенезе как раннего РА, так и атеросклероза [31]. Важную роль в развитии нарушений липидного спектра крови придают СРБ, клиническое значение которого подробно рассмотрено в опубликованных обзорах [32–36]. Многие авторы отметили ассоциацию между СРБ и сниженными уровнями ХС ЛПВП, апоА1 [37–40], повышенным уровнем окисленного ХС ЛПНП [41]. Влияние ИЛ 6 на метаболизм липидов проявляется снижением уровня ХС за счет уменьшения концентрации ХС ЛПВП и ХС ЛПНП, увеличением уровня ТГ [24, 26]. ИЛ 6 увеличивает экспрессию рецепторов к липопротеидам очень низкой плотности — ЛПОНП (ОХС, ТГ) в различных тканях (сердце, жировая ткань, печень), что приводит к снижению уровня липидов крови [42]. Особенно важно, что ИЛ 6 повышает кардиоваскулярный риск, нарушая соотношение атерогенных и антиатерогенных липидов, липопротеидов и их белковых компонентов (апоВ/апоА1, ОХС/ХС ЛПВП и ХС ЛПНП/ХС ЛПВП) [26, 43, 44]. По нашим данным, у больных РА повышение концентрации СРБ и скорости оседания эритроцитов (СОЭ) сопровождалось снижением уровней «антиатерогенного» ХС ЛПВП и его белкового компонента апоА1. При этом отмечена отрицательная корреляция между уровнем ХС ЛПВП и ранними проявлениями атеросклероза — толщиной комплекса интима—медиа (КИМ) сонных артерий [14].

Увеличение концентрации ЛП (а) в общей популяции [45] и при РА независимо коррелирует с повышенным риском развития атеросклероза, ишемической болезни сердца (ИБС) и ИМ [37, 40, 46]. Однако в других исследованиях этой взаимосвязи обнаружено не было [47–49]. Механизмы атеросклеротического повреждения сосудистой стенки, в которых принимает участие ЛП (а), мало

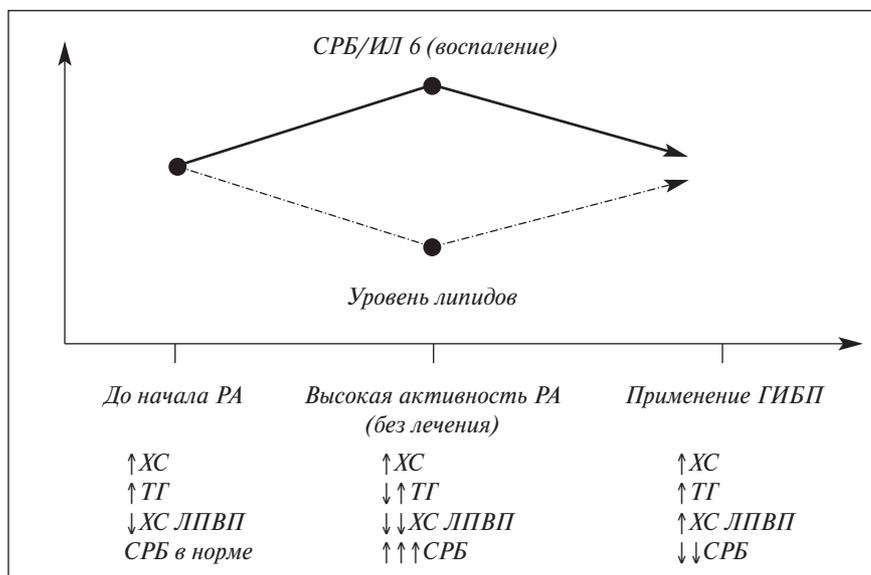


Рис. 1. Изменение липидных и воспалительных параметров, связанных с РА и его лечением генно-инженерными биологическими препаратами [24]

Таблица 1

Корреляция между уровнем СРБ, показателями липидного спектра, уровнем цитокинов и клеточных молекул адгезии

Данные исследования N. Sattar и соавт. [25]			Результаты собственных исследований [14]		
показатель	r	p	показатель	r	p
ХС	-0,31	0,0004	ХС	-0,30	<0,001
ХС ЛПВП	-0,29	0,0009	ХС ЛПВП	-0,22	0,001
ТГ	-0,20	0,025	ХС ЛПНП	-0,22	0,001
апоА1	-0,54	<0,0001	апоА1	-0,23	0,035
апоВ	-0,34	0,0001			
ЛП (а)	0,18	0,044	ФНО α	0,45	0,001
ICAM 1	0,30	0,0007	sICAM-1	0,39	0,004
ИЛ 6	0,70	<0,0001	ИЛ 6	0,50	<0,0001

изучены. По своей структуре частицы ЛП (а) близки к ЛПНП, могут окисляться и захватываться в сосудистой стенке макрофагами [50], превращающимися в пенные клетки, способствующие развитию атеросклероза. По данным экспериментальных исследований, ЛП (а) располагается вокруг экстрацеллюлярного матрикса (компонента атеросклеротической бляшки — АТБ) и, взаимодействуя с эндотелиальными клетками, индуцирует экспрессию молекул адгезии, хемотаксис моноцитов, пролиферацию гладкомышечных клеток [51]. Это позволяет предположить, что ЛП (а) не только участвует в развитии атеросклеротического поражения сосудов и кальцификации АТБ, но и является индуктором воспаления. По нашим данным [14], уровень и частота встречаемости повышенных значений ЛП (а) у пациентов с РА были достоверно выше, чем в контроле, что совпадает с результатами других авторов [37, 39, 52–55]. Наличие взаимосвязи между концентрацией ЛП (а) и показателями активности заболевания, клиническими проявлениями РА, отражающими тя-

жесть воспалительного процесса, а также отрицательная корреляция уровней ХС ЛПВП, apoA1 с концентрацией СРБ и СОЭ подтверждают роль хронического воспаления в развитии ДЛП [37, 39, 40]. Субклинические проявления атеросклероза у больных РА с повышенным уровнем ЛП (а) ассоциируются с высокой активностью заболевания (по DAS 4), повышением острофазовых показателей, что позволяет рассматривать ЛП (а) не только как дополнительный фактор риска развития ССЗ, но и как возможный маркер воспаления. Примечательно, что у пациентов с высокой концентрацией ЛП (а) чаще выявлялись АТБ, в то время как частота осложнений атеросклеротического процесса (ИБС и ИМ) не различалась [14]. Эти данные позволяют предположить, что увеличение уровня ЛП (а) в большей степени является фактором риска атеросклеротического поражения сосудов, чем его осложнений, подтверждая точку зрения об участии воспалительного процесса в нарушениях транспортной системы ХС крови, а также о влиянии «измененных» липидов крови на развитие аутоиммунного воспаления.

Клиническое значение качественных и количественных липидных изменений и их влияние на СКР при РА изучены недостаточно. Несмотря на выраженные нарушения липидного метаболизма при РА, их корреляция с кардиоваскулярным риском слабее, чем в общей популяции [56]. По данным проспективного наблюдения QUEST-RA (n=4363), наличие гиперлипидемии в 3 раза увеличивает риск ССО [57]. В то же время результаты 12-летнего проспективного исследования свидетельствуют о 3-кратном увеличении риска развития ИМ, острого нарушения мозгового кровообращения (n=150 948, из них РА — 505) при РА. При этом пациенты с РА отличались более низкими уровнями липидов, аполипротеидов, а гиперлипидемия не ассоциировалась с увеличением риска развития этих ССО [58].

Для уточнения изменений в системе транспорта ХС крови необходимы дальнейшие исследования с тщательным учетом потенциальных факторов, влияющих на липидный спектр крови. В то же время необходимо рассматривать соотношение ОХС/ХС ЛПВП как более стабильный маркер кардиоваскулярного риска при РА [1, 2].

Коррекция дислипидемии с достижением целевых уровней липидов крови должна проводиться согласно Российским национальным рекомендациям для общей популяции [12]. Применение гиполипидемической терапии зависит не только от содержания липидов, но и от степени сердечно-сосудистого риска (табл. 2) [12]. У пациентов с РА и ИБС (либо ее эквивалентами), а также у пациентов без клинических проявлений ССЗ с риском смерти от ССО >5% наряду с немедикаментозными средствами следует одновременно проводить медикаментозную терапию. Если в течение 3 мес у пациентов с умеренным и низким риском мероприятия по изменению образа жизни не приводят к достижению целевого содержания ХС ЛПНП, необходимо назначать медикаментозную терапию.

Таблица 2

Целевое содержание холестерина липопротеидов низкой плотности в зависимости от риска развития сердечно-сосудистых осложнений [12]

Степень риска	Содержание ХС ЛПНП, ммоль/л		Целевое содержание ХС ЛПНП, ммоль/л
	для немедикаментозной терапии	для применения лекарственных средств	
Очень высокий	>2,0	>2,0	<2,0
Высокий	>2,5	>2,5	<2,5
Умеренный	>3,0	>3,5	<3,0
Низкий	>3,5	>4,0	<3,0

Примечание. ХС ЛПНП (ммоль/л) = ОХС — ХС ЛПВП — ТГ/2,2 (формула Фридвальда), где ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности; ОХС — общий холестерин; ХС ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности; ТГ — триглицериды.

В настоящее время гиполипидемическая терапия статинами рассматривается как основа долговременной стратегии первичной и вторичной профилактики ССЗ и тяжелых ишемических исходов (смерть, инсульт, инфаркт). Данный класс лекарственных препаратов подтвердил эффективное влияние на снижение смертности от ССО до 25—50% при хорошей переносимости и высокой безопасности лечения. Результаты клинических исследований послужили весомым обоснованием для расширения показаний к назначению статинов у больных с острым коронарным синдромом, артериальной гипертензией, СД, лиц, перенесших транзиторную ишемическую атаку/инсульт, у пожилых больных. Последние годы ознаменовались значительным пересмотром существующих целевых уровней ХС ЛПНП в сторону их снижения у больных с высоким/очень высоким риском смерти от ССЗ [12].

Увеличение риска развития ССО при РА является веским основанием для применения статинов у этой категории больных. По данным Т. Томс и соавт., до 26% больных РА без клинических признаков ССЗ имеют высокий и очень высокий риск развития ССО [59]. Регулярный прием статинов при РА ассоциируется со снижением риска развития ИМ (ОР=0,75) [60], всех ССО [61] и замедлением прогрессирования атеросклеротического поражения сонных артерий [62]. По данным 5-летнего проспективного наблюдения IDEAL, применение высоких доз статинов (аторвастатина, симвастатина) обладает сопоставимыми кардиопротективными и липид-снижающими эффектами у больных РА и в общей популяции, хотя пациенты с РА исходно имели более низкий уровень ОХС [63].

Статины являются структурными ингибиторами фермента гидроксид-метилглутарил коэнзим-А-редуктазы (ГМГ-КоА), основного фермента, регулирующего биосинтез холестерина в гепатоцитах [12]. В результате снижения внутриклеточного содержания ХС печеночная клетка увеличивает количество мембранных рецепторов к ЛПНП на своей поверхности. Рецепторы «распознают», связывают и выводят из кровотока атерогенные частицы ЛПНП и, таким образом, снижают концентрацию ХС в крови. Однако в последние годы большой интерес вызывают дополнительные молекулярные механизмы действия статинов, а именно предотвращение образования промежуточных продуктов биосинтеза ХС, так называемых

мых изопренов — фарнезил-пирофосфата (ФПФ), геранил-геранил-пирофосфата (ГППФ). Эти продукты участвуют в посттрансляционной модификации ряда белков (G-белок, ядерные ламины, небольшие ГТФ-связывающие белки — Ras, Rho, Rab, Rac, Rap), которые являются «регуляторами» пролиферации, дифференцировки, митогенеза, апоптоза различных клеток. Именно этими механизмами склонны объяснять многочисленные так называемые ХС-независимые (или плейотропные) эффекты статинов, проявляющиеся в действии на функциональную активность клеток многих органов и тканей (сосудов, иммунной системы, почек, поджелудочной железы и др.), которые, как полагают, во многом определяют уникальную клиническую эффективность статинов в отношении профилактики кардиоваскулярных катастроф.

Плейотропные эффекты (противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства) статинов суммированы в многочисленных обзорах литературы [13, 16, 64—67]. Эти препараты снижают уровень провоспалительных цитокинов (ИЛ 1 β , 6, 8, ФНО α), растворимых форм клеточных молекул адгезии (sICAM 1, sVCAM 1, E-селектин, P-селектин), моноцитарного хемоаттрактантного протеина (MCP 1), матричных металлопротеиназ (ММР) 1, 3, 9, селективно ингибируют LFA-1-опосредованную адгезию лейкоцитов и активируют противовоспалительные факторы транскрипции PPAR, что приводит к подавлению воспалительного ответа [13, 16, 64—70]. При этом в культуре синовиоцитов больных РА, стимулированных ИЛ 1 β , эффект симвастатина на продукцию ИЛ 6 и 8 в 2 раза выше, чем на нестимулированных, т. е. чем выше уровень цитокинов, тем более выраженный эффект оказывает препарат [71]. В ряде исследований продемонстрированы положительные эффекты ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы на параметры фибринолиза [72]. Они подавляют агрегацию тромбоцитов через прямое ингибирование CD40L-опосредованной генерации тромбина [73], снижают уровень ингибитора активаторов плазминогена (РАИ) 1 на 26—56%, тканевого фактора [74, 75]. Кроме того, статины ингибируют экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса II в макрофагах, гладкомышечных (ГМК) и эндотелиальных клетках и, таким образом, ингибируют МНС II-опосредованную активацию Т-лимфоцитов. Они улучшают функцию эндотелия, позитивно влияя на синтез NO и ингибируя образование свободных радикалов эндотелиальными клетками, снижают уровень эндотелина. Симвастатин индуцирует экспрессию скавенджер-рецепторов класса B, тип I (SR-BI), что приводит к увеличению активации NO и ингибированию молекул адгезии [76]. Статины обладают способностью вызывать деплецию CD4+CD28-Т-лимфоцитов, увеличение количества которых в периферической крови коррелирует с выраженностью дисфункции эндотелиальных клеток и атеросклеротического поражения сонных артерий у больных РА [13, 77].

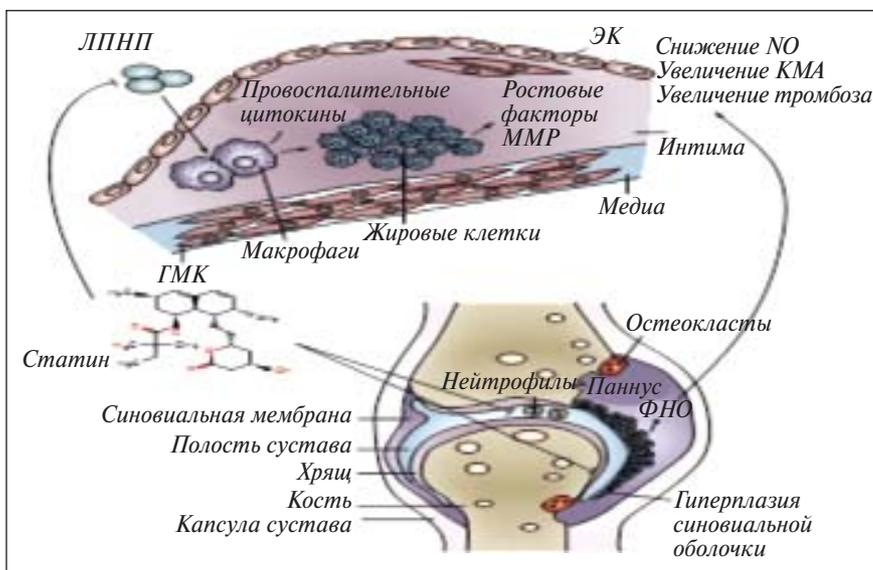


Рис. 2. Противовоспалительные эффекты статинов при РА: снижают выработку провоспалительных цитокинов, пролиферацию гладкомышечных клеток и активацию NF κ B, блокируют поступление нейтрофилов в полость сустава, стимулируют противовоспалительные механизмы, способствуют адекватному апоптозу фибробластоподобных клеток, предотвращают разрушение хряща. Адаптировано из [16]

К. Yokota и соавт. показали [78], что возможны два механизма влияния симвастатина на фибробластоподобные клетки (ФПК): в низких концентрациях симвастатин ингибирует продукцию ИЛ 6, 8 и пролиферацию ФПК, индуцированную ФНО α , при высоких — индуцирует апоптоз ФПК, а именно повышенной пролиферация и недостаточный апоптоз ФПК участвуют в развитии и прогрессировании РА. Ингибирование синтеза мевалонатов приводит к снижению изопреноидов (ГППФ и ФПФ), вовлеченных в посттрансляционную модификацию малых GTP-связанных протеинов, включающих семейства Ras, Rho, Rac. Модификация (пренилирование) этих белков с помощью изопреноидов необходима для их размещения на клеточной мембране и осуществления биологических функций. Так, RhoA из суперсемейства Rho-протеинов регулирует образование актинового цитоскелета. Подавление образования ГППФ симвастатином приводит к апоптозу клеток. Кроме того, симвастатин индуцирует активность каспаз 3 и 9, что также может вызывать апоптоз. Способность статинов вызывать апоптоз именно патологических ФПК у больных РА может иметь большое значение в лечении заболевания. К. Nagashima и соавт. показали, что липофильные статины в большей степени индуцируют апоптоз синовиоцитов, взятых именно у больных РА, а не остеоартрозом.

Для больных РА наличие плейотропных эффектов статинов имеет особое значение, так как благодаря этим свойствам они могут не только снижать риск ССО, но и положительно влиять на течение РА, уменьшая активность и степень прогрессирования заболевания (рис. 2). Получены данные о противовоспалительном действии статинов на модели коллагенового артрита (экспериментальный аналог РА) [79—81], что, однако, не нашло подтверждения в других работах [82].

Применение статинов на 40% снижает риск развития РА у больных с гиперлипидемией [23]. По данным 10-летнего наблюдения (n=211 627, из них 2578 случаев раз-

Таблица 3

Результаты основных исследований по использованию статинов при РА

Источник	Число больных РА	Препарат, доза	Тип исследования (длительность, нед)	Результаты
Kanda H. и соавт. [85]	12	Симвастатин, 10 мг	Открытое (12)	ACR20 — 80% Снижение СОЭ, уровней СРБ, РФ
Abud-Mendoza С. и соавт. [86]	10	Симвастатин, 40 мг	Открытое (8)	ACR50 — 90% на 4-й неделе, ACR70 — 70% на 8-й неделе Снижение уровня СРБ
Van Doornum S. и соавт. [94]	29	Аторвастатин, 20 мг	Открытое (12)	Снижение ОХС, ХС ЛПНП, ригидности артерий, особенно у больных с высокой активностью, уровни СРБ, СОЭ не изменились
Hermann F. и соавт. [92]	20	Симвастатин, 40 мг	Перекрестное плацебоконтролируемое (4)	Снижение уровня оксЛПНП, оксЛПНП/ЛПНП, улучшение ПЗВД. Наилучший эффект — у больных с высокими значениями СРБ
McCarey D.W. и соавт. [87]	116	Аторвастатин, 40 мг	Двойное слепое плацебоконтролируемое (24)	Снижение DAS 28 на 15%, СРБ на 50%, СОЭ на 28% и ИЛ 6, вязкости плазмы, sVCAM 1, фибриногена
Попкова Т.В. и соавт. [98]	30	Ловастатин, 20 мг	Открытое сравнительное (12)	Снижение ОХС на 12%, ХС ЛПНП на 26%, ИА на 33%, СКР на 33%, увеличение ХС ЛПВП на 13%; уровень СРБ, DAS 28, толщина КИМ не изменились
Kanda H. и соавт. [90]	24	Симвастатин, 10 мг	Открытое (12)	ACR20 — 62%, ACR50 — 38%. Снижение СОЭ, СРБ, РФ, Th1/Th2 и CD4/CD8
Charles-Schoeman С. и соавт. [91]	20	Аторвастатин, 80 мг	Двойное слепое плацебоконтролируемое (12)	Улучшение противовоспалительных свойств ХС ЛПВП на 15% при отсутствии увеличения ХС ЛПВП и снижения DAS 28
Okamoto H. и соавт. [89]	4152; 279 (6,7%) — статины	Права/аторва/флюва/симвастатин	Наблюдательное (-)	Более низкий уровень СРБ (0,85 против 1,24 мг/дл) и меньшее количество припухших суставов (1,8 и 2,55) на фоне приема статинов
Mäki-Petäjä К.М. и соавт. [96]	40	Симвастатин, эзетимиб	Открытое сравнительное (6)	Эзетимиб и симвастатин в равной степени снижают ОХС, ХС ЛПНП, DAS, СРБ, СРПВао и ↑ ПЗВД
Kumar P. и соавт. [62]	50	Розувастатин, 10 мг	Двойное слепое плацебоконтролируемое (24)	Снижение толщины КИМ, уровня оксЛПНП, sE-селектина, индекса НАQ на фоне приема розувастатина
Тутунов В.С. и соавт. [97]	24 — РА 40 — ИБС	Аторвастатин, 10/40 мг	Открытое сравнительное (12)	Более выраженное снижение уровня СРБ у больных РА
Shirinsky I.V. и соавт. [88]	33	Симвастатин, 40 мг	Открытое (12)	Снижение DAS 28, НАQ, ВАШ, СОЭ, ИЛ 17. Снижение ИЛ 6 только в группе ответа
Ljung L. и соавт. [104]	51	Аторвастатин, 40 мг	Открытое сравнительное (24)	DAS 28 снизился в обеих группах (-19%; 14%, p=0,05). Снижение СОЭ, СРБ, ИА, улучшение ПЗВД только на фоне приема статинов
Никитина Н.М., Ребров А.П. [95]	50	Аторвастатин, 10 мг	Открытое сравнительное (24)	Снижение DAS 28 на 20%, ОХС — на 17%, ТГ — на 20%, СРПВао — на 12%, ИАуг — на 18%, СРБ, фибриногена, ФВ, увеличение ЭЗВД — на 37%

вития РА и 17 878 — ОА) у лиц, принимающих статины регулярно (более 8 из 10 лет наблюдения), на 40% снизился риск РА, на 10% — ОА (p<0,001). При этом чем моложе больной при назначении препарата, тем более вероятен положительный эффект (ОР=0,44; 0,56; 0,62 для начавших прием статина в возрасте 18—55, 56—65, 66—75 лет соответственно) [83]. В то же время, по данным другого проспективного исследования — EIRA (n=1973 больных РА и 2230 — лиц без РЗ), использование статинов в течение 5 лет до развития РА не приводит к снижению риска развития заболевания (ОР=1,0) и не ассоциируется со снижением активности РА на момент постановки диагно-

за (ОР=1,0), однако в исследовании не учитывалась регулярность и длительность приема гиполипидемических препаратов [84].

Показано снижение активности воспаления при развившемся РА на 10—20% на фоне применения статинов (табл. 3) [85—99]. Впервые эффективность симвастатина в отношении снижения активности заболевания продемонстрировали Н. Kanda и соавт. [85], С. Abud-Mendoza и соавт. [86]. На фоне лечения наблюдалось достоверное уменьшение числа болезненных суставов, улучшение общего состояния (по визуальной аналоговой шкале — ВАШ), снижение концентрации СРБ, СОЭ и

титров РФ. Эффект по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) 20% отмечен у 80% больных через 12 нед [85], ACR 70 — у 70% через 8 нед [86]. TARA (Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis) — первое двойное слепое плацебоконтролируемое рандомизированное клиническое исследование (РКИ), показавшее, что лечение аторвастатином в течение 6 мес приводит к достоверному снижению активности заболевания (DAS 28), концентрации СРБ, СОЭ и ИЛ 6, показателей гиперкоагуляции и активации эндотелия (вязкость плазмы, sVCAM 1, фибриноген) [87]. В работе I. Shirinsky и соавт. [88] также продемонстрировано, что у больных РА с высокой активностью заболевания применение симвастатина в дозе 40 мг/сут в течение 3 мес приводит к достоверному снижению DAS 28, HAQ, ВАШ, продолжительности утренней скованности, СОЭ, ИЛ 17. Из 33 пациентов только 3 не закончили исследование (2 — в связи с увеличением уровня печеночных ферментов), несмотря на одновременный прием базисных противовоспалительных препаратов (БПВП): метотрексат (МТ) — 66,6%, сульфасалазин — 27,2%. Н. Okamoto и соавт. [89] проанализировали влияние статинов на показатели воспаления в большой когорте больных РА. Из 4152 пациентов (83% женщины, средний возраст — 58 лет) 279 (6,7%) получали статины (правастатин, аторвастатин, флювастатин, симвастатин). Больные, получавшие статины, имели более низкий уровень СРБ (0,85 против 1,24 мг/дл) и меньшее количество припухших суставов (1,8 и 2,55), однако при этом более часто использовали глюкокортикоиды (ГК) (2,88 и 2,4 мг/сут) по сравнению с больными, не получавшими ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы. Уровень ХС был тесно связан с приемом ГК, т. е. был выше в группе больных, принимавших статины. После поправки на прием ГК, активность РА (ВАШ пациента и число припухших суставов) оказалась значительно ниже у больных, получавших ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы [89]. В то же время S. Lodi и соавт. [99], проанализировавшие данные пациентов с РА, регулярно принимающих ГК (n=6026), и больных, не получающих терапию ГК (n=31451), показали, что статины не снижают степень воспаления при РА, так как они не влияют на назначение/прекращение терапии ГК [начало ГК — 0,96 (95% ДИ 0,9, 1,01), прекращение — 0,95 (0,87, 1,05)].

Применение статинов снижает частоту остеопороза в общей популяции [100]. J. Funk и соавт. на модели *in vivo* показали [101], что введение симвастатина предотвращает не только развитие воспаления суставов при стрептококк-индуцированном артрите, но и подавляет деструкцию костной ткани около сустава, появляющуюся позднее в процессе заболевания, сохраняет минеральную плотность костной ткани около сустава, предотвращает повышение периартикулярных остеокластов и сывороточного уровня пиридинолина. Статины также снижают остеокластогенез посредством уменьшения экспрессии RANKL в ФПК больных РА [102]. Можно предположить, что статины способствуют сохранению костной ткани около сустава посредством подавления ее резорбции, индуцированной воспалением.

Противовоспалительное действие статинов оказывает благоприятный эффект и на традиционные ФР. По данным пилотного РКИ, у 20 пациентов с активным РА (DAS 5,3) и без дислипидемии лечение высокими дозами аторвастатина (80 мг/сут) в течение 3 мес привело к дос-

товерному улучшению прогнотических свойств ХС ЛПВП на 15% (cell free assay, измерение продуктов окисления липидов) при отсутствии увеличения ХС ЛПВП. Высокие дозы аторвастатина не оказывали серьезных побочных эффектов, несмотря на одновременный прием БПВП (МТ — 65%) [91]. При РА симвастатин в дозе 40 мг/сут значительно снижает уровень окисленных ЛПНП и отношение окисленных ЛПНП/ЛПНП ($p < 0,001$ и $r = 0,03$ соответственно), улучшает функцию эндотелия по данным потокзависимой вазодилатации плечевой артерии (ПЗВД) по сравнению с плацебо. Наилучший эффект наблюдался у пациентов с более высокими значениями СРБ [92, 93].

По данным Н.М. Никитиной и соавт. [95], при назначении больным РА без кардиоваскулярной патологии, но с наличием дислипидемии аторвастатина в дозе 10 мг/сут отмечено достоверное снижение уровней ОХС, ХС ЛПНП, ТГ, апоВ и активности РА. Кроме того, отмечено снижение жесткости артерий и значительное увеличение способности эндотелия к вазодилатации, что согласуется с результатами отечественного исследования ФАРВАТЕР у больных ИБС с дислипидемией [103] и данными зарубежных авторов о положительном влиянии аторвастатина на функции сосудов при РА [94, 104]. Использование аторвастатина в дозе 40 мг/сут в течение 24 нед у больных РА с умеренной активностью заболевания (DAS 28=4,2) и длительностью болезни >10 лет приводит к снижению активности (DAS 28, СОЭ, СРБ), индекса атерогенности, улучшению ПЗВД [104]. Применение розувастатина при РА также ассоциируется с благоприятным воздействием на сосудистую стенку [62]. В двойном слепом плацебоконтролируемом РКИ [62] 50 больных РА получали розувастатин в дозе 10 мг или плацебо в течение 6 мес. В группе больных, получающих розувастатин, через 6 мес отмечено достоверное улучшение таких показателей, как толщина КИМ, уровень sE-селектина, окисленных ЛПНП, индекс HAQ. Полученные данные свидетельствуют о том, что включение в комплексную терапию больных РА с дислипидемией статинов не только способствует значимому снижению уровней ОХС, ХС ЛПНП, ТГ, апоВ, но и положительно влияет на воспалительную активность заболевания, снижая уровень белков острой фазы (СРБ и фибриноген), уменьшает выраженность повреждения эндотелия, улучшает антитромбогенную активность сосудистой стенки, вазодилатирующую функцию эндотелия и эластические свойства артерий, что может лежать в основе профилактики развития ССО у больных РА.

Хотя много исследований свидетельствуют о снижении кардиоваскулярного риска на фоне эффективной терапии БПВП, вопрос об отсутствии прогрессирования ССЗ на фоне «низкой» активности РА остается открытым. Так, по данным недавнего исследования, у больных РА с низкой активностью заболевания или находящихся в ремиссии уровень СРБ >3 мг/л сохраняется у 84% пациентов, >10 мг/л — у 19%, что может свидетельствовать о высоком риске ССО даже у больных с «эффективным» контролем воспаления [105]. JUPITER — первое крупное исследование по первичной профилактике атеросклероза и его осложнений, показавшее ранний (<2 лет) достоверный эффект применения розувастатина в дозе 20 мг/сут у 8900 лиц с низким риском развития атеросклероза, имевших нормальный уровень ХС (ХС ЛПНП <130 мг/дл) и увеличение уровня СРБ >2 мг/л [106]. По результатам

этого исследования, снижение количества ССО составило 44% ($p < 0,0001$), общей смертности — 20% ($p = 0,02$), в том числе и у пациентов с низким риском согласно традиционным факторам риска (ТФР): женщин, лиц с нормальным индексом массы тела, некурящих, с СКР по Фрамингемской шкале $< 10\%$. Хотя пациенты с РЗ (РА, системная красная волчанка — СКВ), принимающие иммуносупрессивные препараты (циклоsporин, азатиоприн, ГК), не включались в исследование, снижение кардиоваскулярного риска посредством уменьшения воспаления открывает новые перспективы профилактики ССО при РА [107]. Терапия статинами у больных РА с дислипидемией представляется оправданной не только с точки зрения снижения сердечно-сосудистого риска, но и с позиции их возможного положительного действия на течение самого РА за счет потенцирования противовоспалительного эффекта базисной терапии. Как показано на гипотетической когорте больных РА (модель Маркова), статины обладают очень благоприятным соотношением цена/эффективности именно благодаря своему «двойному эффекту» [108].

Еще одним важным направлением использования статинов при РА может стать коррекция нарушений липидного профиля на фоне применения БПВП. Использование БПВП, включая ГК на ранних этапах болезни, и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), в первую очередь ингибиторов ФНО α , рецепторов к ИЛ 6, приводит к подавлению воспаления, что сопровождается увеличением концентрации ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ. Соотношение ОХС/ХС ЛПВП не претерпевает значительных изменений, однако есть данные о его увеличении/снижении на фоне приема ГИБП [24]. Результаты исследований противоречивы, возможно, в связи с различиями в активности РА и изменениями сопутствующей лекарственной терапии. Можно предположить, что, несмотря на повышение концентрации липидов на фоне приема ГИБП, снижение воспаления опосредованно приводит к улучшению качественного состава частиц ЛПВП, тем самым нивелируя атерогенность липидного профиля [24, 109]. Однако рекомендуется оценивать соотношение ОХС/ХС ЛПВП, СКР и проводить соответствующую коррекцию дислипидемии статинами при высоком СКР [24]. По данным ретроспективного исследования (РА: $n = 12\ 319$, средний возраст 54 года, ОА: $n = 29\ 621$, средний возраст 59 лет), гиперлипидемия выявлена у 49 и 57% больных соответственно ($p = 0,0001$), статины на момент начала исследования получали 27 и 30% больных ($p = 0,0001$). При РА отмечено увеличение ОХС на 5 мг/дл, ХС ЛПНП — 4 мг/дл, ХС ЛПВП — 1 мг/дл на фоне терапии ингибиторами ФНО α в случае, если пациенты не принимали статины [110]. O. Saiki и соавт. [111] сравнили липидный спектр больных РА ($n = 32$) с хорошим противовоспалительным эффектом инфликсимаба (DAS $28 < 2,6$) в течение 6 мес терапии и пациентов с РА, получающих МТ, сопоставимых по полу, возрасту, активности РА с основной группой. Инфликсимаб и МТ повышают (нормализуют) уровни ОХС, при этом только инфликсимаб увеличивает уровень ХС ЛПОНП. Назначение статинов нивелирует этот неблагоприятный эффект инфликсимаба.

На основании результатов многоцентровых исследований, проведенных у больных с кардиоваскулярной патологией, был сделан вывод, что только «агрессивное» сни-

жение уровня атерогенных фракций липопротеидов позволяет достигнуть стабилизации, а в ряде случаев и регресса атеросклеротических изменений [12]. Однако применение высоких доз статинов у больных РА ограничено повышением риска развития побочных эффектов на фоне базисной противовоспалительной терапии по поводу РА.

По данным фармакокинетических и клинических исследований, терапия статинами может сопровождаться риском развития миопатии. Вероятность риска невысока, но она возрастает с увеличением дозы статина. Миопатия проявляется болями (миалгия) и слабостью в мышцах тела и сопровождается повышением уровня креатинфосфокиназы (КФК). Рабдомиолиз — крайняя степень миопатии, характеризующаяся разрушением миоцитов, резким повышением уровней КФК, миоглобина, миоглобинурией, развитием острой почечной недостаточности, в 1/3 случаев заканчивается смертью. К счастью, частота рабдомиолиза с летальным исходом составляет 1 случай на 1 млн. назначений статинов. Частота встречаемости миалгии, по разным подсчетам, доходит до 10%, миозита — 0,63% [112—116]. По данным двух британских регистров, включающих 93 831 пациента, риск развития миопатии/миозита повышен в 10,5 раза у больных, которым впервые назначили статин, увеличили его дозу или сменили препарат в течение года наблюдения [117]. По данным другого проспективного исследования (2,6 года; $n = 774$, 48% женщин, средний возраст — 62 года), использование статинов ассоциируется с увеличением риска падений и снижением мышечной растяжимости, качественного состава мышц без изменения мышечной массы, этот эффект обратим в случае прекращения приема препарата [118].

К факторам риска статиновой миопатии относят пожилой возраст (особенно старше 80 лет), женский пол, недостаточное питание, дефицит витамина D, повышение дозы статина, сопутствующие заболевания (почечная недостаточность, в особенности при сахарном диабете; печеночная недостаточность), гипотиреоз, сочетание статинов с фибратами (особенно гемфиброзилом), сочетание статинов с препаратами, которые метаболизируются через систему цитохрома P450 (изоформа 3A4): никотиновой кислотой, циклоспорином, противогрибковыми средствами (азолы), антибиотиками (макролиды), верапамилом, амиодароном; полипрагазмия, послеоперационный период, избыточное употребление грейпфрутового сока (> 1 л), субклинические врожденные мышечные расстройства, полиморфизм генов, кодирующих метаболизм статинов (SLCO1B1, система цитохрома P450) и функции мышечных рецепторов, нарушение кальциевого гомеостаза [12, 119—121].

Причины развития миопатии при проведении терапии статинами неизвестны. Из возможных механизмов обсуждают снижение содержания ХС в мембране миоцитов, истощение метаболитов мевалоновой кислоты, снижение уровня убихинона (кофермента Q10), парадоксальное накопление липидов в митохондриях кардиомиоцитов, повреждение мембранных ионных каналов, ускорение апоптоза [12, 121]. С одной стороны, ускорение апоптоза гладкомышечных клеток рассматривается как фактор риска миопатии, с другой — статины индуцируют апоптоз ФПК, а именно повышенная пролиферация и недостаточный апоптоз ФПК играют роль в развитии и прогрессировании РА. Может быть опасным сочетание бисфосфонатов и статинов у женщин с гиперлипидемией и остеопорозом, по-

лучающих одновременно препараты обеих групп, так как нитрогенсодержащие бисфосфонаты также индуцируют апоптоз мышечных клеток [78, 122].

Потенциальная возможность вызывать миопатию характерна для всех статинов. Последние исследования свидетельствуют о том, что высокие дозы симвастатина (80 мг/сут) обладают большей миотоксичностью по сравнению с высокими дозами других статинов [123, 124]. Напротив, розувастатин ассоциируется с относительно меньшей частотой тяжелых миопатий, рабдомиолиза и почечной недостаточности [125]. Врачи должны оценивать возможные риски и индивидуализировать терапию с целью снижения риска миопатии.

Способы контроля безопасности при терапии статинами, тактика ведения больных при развитии осложнений на фоне приема препаратов подробно описаны в Российских рекомендациях по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза [12].

В 2010 г. опубликованы данные из двух центров, которые за период с 2000 по 2008 г. выявили 25 пациентов с развитием некротизирующей миопатии (проксимальная мышечная слабость, появившаяся на фоне лечения статинами; увеличение уровня КФК; сохраняющаяся слабость и увеличение КФК, несмотря на отмену статинов, по данным биопсии — некротизирующая миопатия без значительных признаков воспаления, улучшение на фоне иммуносупрессивной терапии, у 15 пациентов — возвращение симптомов после отмены иммуносупрессивной терапии). Использование статинов перед появлением некротизирующей миопатии было значительно выше (82%), чем у пациентов с дерматомиозитом (18%) и полимиозитом (24%), наблюдаемых за этот же период. Отсутствие улучшения состояния после прекращения приема статинов, необходимость иммуносупрессивной терапии, частое возобновление симптомов после прекращения приема иммуносупрессоров позволяют предположить иммуноопосредованную этиологию статин-ассоциированной некротизирующей миопатии [126].

По данным электронной базы MEDLINE (1966 г. — сентябрь 2005 г.), зарегистрировано 28 случаев статин-индуцированных аутоиммунных заболеваний (СКВ — 13, дермато- и полимиозит — 14), развившихся в среднем через 13 мес приема препарата (от 1 мес до 6 лет) [127]. Несмотря на проведение иммуносупрессивной терапии в большинстве случаев, зарегистрировано 2 летальных исхода. Анти-нуклеарный фактор (АНФ) сохранялся положительным в течение длительного времени после клинического выздо-

рвления. За период с октября 2005 г. по февраль 2009 г. нами обнаружено еще 6 случаев статин-индуцированной аутоиммунной патологии (СКВ — 1, дерматомиозит — 4, фокальный миозит мышцы бедра — 1) [128—133]. Результаты ретроспективного исследования подтверждают, что статины могут явиться триггером хронических мышечных заболеваний: их предшествующий прием в 4 раза увеличивает риск развития дермато- или полимиозита (ОР=3,86; 95% ДИ: 1,3 — 11,57) [134].

Тем не менее, несмотря на то что 80% больных РА имеют от 1 до 5 ФР миопатии, прием статинов в течение 4 лет не ассоциировался с развитием статин-индуцированной миопатии. Авторы указывают на необходимость фиксирования ФР миопатии и проведения крупномасштабных исследований по оценке безопасности данного класса препаратов при РА [135].

I. Marie и соавт. рассматривают статины как потенциальный фактор риска развития патологии сухожилий. Они проанализировали 96 пациентов с тендинопатией на фоне приема статинов (средний возраст 56 лет, тендинит у 63 человек, разрыв сухожилия — у 33). Тендинопатия чаще развивалась в течение первого года после начала лечения статинами (59%), попытка возобновления приема статинов у 7 пациентов привела к рецидиву тендинопатии [136].

РА является заболеванием с доказанно высоким кардиоваскулярным риском, увеличение которого связано не только с ТФР, но и с единичными иммуновоспалительными механизмами, лежащими в основе развития данного заболевания и атеросклероза. Статины за счет своих гиполипидемических и противовоспалительных эффектов могут стать залогом успешной профилактики ССО при РА. Помимо традиционных показаний к назначению статинов, следует назвать длительно сохраняющуюся высокую активность РА и позднее начало заболевания [16].

Проведено лишь небольшое количество исследований по применению статинов при РА, что является отражением явно недостаточного внимания к проблеме профилактики ССЗ у этой категории пациентов. В настоящее время только 7—12% больных РА получают статины [11, 59, 89]. С 1994 г. проводится исследование Heart Protection Study, в которое включены больные РА с уже развившимися ССЗ, получающие симвастатин, и продолжается исследование TRACE-RA по оценке эффективности аторвастатина в первичной профилактике ССО при РА, включающее более 3000 пациентов. Результаты этих исследований позволяют определить вклад статинов в снижение риска развития ССО при РА, но уже сейчас полученные данные свидетельствуют о целесообразности их раннего назначения у больных РА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Атеросклероз при ревматических заболеваниях. В кн.: Ревматология: клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010;678—702.
2. Peters M.J., Symmons D.P., McCarey D.W. et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other types of inflammatory arthritis — TASK FORCE «Cardiovascular risk management in RA». *Ann Rheum Dis* 2010;69(2):325—31.
3. Meune C., Touze E., Trinquart L. et al.

- Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology* 2009;48(10):1309—13.
4. Van Halm V.P., Peters M.J., Voskuyl A.E. et al. Rheumatoid arthritis versus type 2 diabetes as a risk factor for cardiovascular disease: a cross-sectional study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1395—400.
5. Maradit-Kremers H., Crowson C.S., Therneau T.M. et al. High ten-year risk of cardiovascular disease in newly diagnosed rheumatoid arthritis patients. A population-

- based cohort study. *Arthr Rheum* 2008;58(8):2268—74.
6. Goodson N.I., Willes N.J., Lunt N.C. Mortality on early inflammatory arthritis: cardiovascular mortality in seropositive patients. *Arthr Rheum* 2002;46:2010—9.
7. Gonzalez-Gay M.A., Gonzalez-Juanatey C., Martin J. Rheumatoid arthritis: a disease associated with accelerated atherogenesis. *Semin Arthr Rheum* 2005;35:8—17.
8. Gerli R., Bartoloni Bocchi E., Sherer Y. et al. Association of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies with subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis.

- tis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:724–5.
9. Lopez-Longo F.J., Oliver-Minarro D., de la Torre I. et al. Association between anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and ischemic heart disease in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2009;61:419–24.
10. Kumar N., Armstrong D.J. Cardiovascular disease — the silent killer in rheumatoid arthritis. *Clin Med* 2008;8:384–7.
11. Curtis J., John A., Baser O. et al. Frequency of lipid testing in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective database analysis. *Arthr Rheum* 2009;60(Suppl. 10):s516.
12. Российские рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. В сб.: Национальные клинические рекомендации. Под ред. Р.Г. Оганова. 2-е изд. М.: Силиция-Полиграф, 2009;20–106.
13. Gazi I.F., Boumpas D.T., Mikhailidis D.P. et al. Clustering of cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: the rationale for using statins. *Clin Exp Rheum* 2007;25:102–11.
14. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Новиков А.А. и др. Роль нарушений в системе транспорта холестерина крови в развитии атеросклероза при ревматоидном артрите. *Науч-практич ревматол* 2007;5:4–10.
15. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Герасимова Е.В. и др. Значение факторов риска в прогнозировании клинических проявлений атеросклероза при СКВ и РА. Сб. матер. V съезда ревматологов России. М., 2009;91.
16. Bisioendial R., Stroes E., Kastelein J., Tak P. Targeting cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: a dual role for statins. *Nat Rev Rheum* 2010;doi:10.1038/nrrheum.2009.277
17. Nurmohamed M., Dijkmans B. Dyslipidemia, statins and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:453–5.
18. Nielsen M.J., van Halm V.P., Nurmohamed M.T. et al. Rheumatoid arthritis is preceded by a preclinical phase, characterized by increased C-reactive protein levels and a more atherogenic lipid profile. *Arthr Rheum* 2003;48:344.
19. Van Halm V.P., Nielsen M.J., Nurmohamed M.T. et al. Lipids and inflammation: serial measurements of the lipid profile of blood donors who later developed rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;3:1–5.
20. Myasoedova E., Gabriel S. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: a step forward. *Curr Opin Rheumatol* 2010;22:342–7.
21. Giles J.T., Post W., Blumenthal R.S. et al. Therapy insight: managing cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. *Nat Clin Pract Rheum* 2006;6:320–9.
22. Papadopoulos N.G., Alamanos Y., Voulgari P.V. et al. Does cigarette smoking influence disease expression, activity and severity in early rheumatoid arthritis patients? *Clin Exp Rheum* 2005;23:861–6.
23. Jick S.S., Choi H., Li L. Hyperlipidemia, statin use and the risk of developing rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68(4):546–51.
24. Choi E., Sattar N. Interpreting lipid levels in the context of high-grade inflammatory states with a focus on rheumatoid arthritis: a challenge to conventional cardiovascular risk actions. *Ann Rheum Dis* 2009;68:460–9.
25. Sattar N., Crompton P., Cherry L. Effects of tumor necrosis factor blockade on cardiovascular risk factors in psoriatic arthritis: a double-blind, placebo-controlled study. *Arthr Rheum* 2007;56:831–9.
26. Khovidhunkit W., Kim M.S., Memon R.A. Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host. *J Lipid Res* 2004;45:1169–96.
27. Burger D., Dayer J.M. High-density lipoprotein-associated apolipoprotein A-1: the missing link between infection and chronic inflammation? *Autoimmun Rev* 2002;1:111–7.
28. Navab M., Berliner J.A., Subbanagounder G. et al. HDL and inflammatory response induced by LDL-derived oxidized phospholipids. *Arteriol Thromb Vasc Biol* 2001;21:481–8.
29. McMahon M., Grossman J., FitzGerald J. Proinflammatory high-density lipoprotein as a biomarker for atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2006;54:2541–9.
30. Lourida E.S., Georgiadis A.N., Papavasiliou E.C. et al. Patients with early rheumatoid arthritis exhibit elevated autoantibody titers against mildly oxidized low-density lipoprotein and exhibit decreased activity of the lipoprotein-associated phospholipase A2. *Arthr Res Ther* 2007;9:19.
31. Ananth L., Prete P.E., Kashyap M.L. et al. Apolipoproteins A-I and B and cholesterol in synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. *Metabolism* 1993;42:803–6.
32. Pearson T.A., Mensah G.A., Alexander R.W. et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107:499–511.
33. Montecucco F., Mach F. Common inflammatory mediators orchestrate pathophysiological processes in rheumatoid arthritis and atherosclerosis. *Rheumatology* 2009;48:11–22.
34. Насонов Е.Л., Панюгова Е.В., Александрова Е.Н. С-реактивный белок — маркер воспаления при атеросклерозе (новые данные). *Кардиология* 2002;7:53–62.
35. Goodson N.J., Symmons D.P., Scott D.G. et al. Baseline levels of C-reactive protein and prediction of death from cardiovascular disease in patients with inflammatory polyarthritis: a ten-year followup of primary care-based inception cohort. *Arthr Rheum* 2005;52:2293–9.
36. Poole C.D., Conway P., Currie C.J. An evaluation of the association between C-reactive protein, the change in C-reactive protein over one year, and all-cause mortality in chronic immune-mediated inflammatory disease managed in UK general practice. *Rheumatology* 2009;48:78–82.
37. Dursunoglu D., Ervengul H., Polat B. et al. Lp(a) lipoprotein and lipids in patients with rheumatoid arthritis: serum levels and relationship to inflammation. *Rheum Int* 2005;25:241–5.
38. Munro R., Morrison E., McDonald A.G. et al. Effect of disease modifying agents on the lipid profiles of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1997;56:374–7.
39. Park Y.B., Lee S.K., Suh C.H. et al. Lipid profiles in untreated patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999;26:1701–4.
40. Yoo W.H. Dyslipoproteinemia in patients with active rheumatoid arthritis: effects of disease activity, sex, and menopausal status on lipid profiles. *J Rheumatol* 2004;31:1746–53.
41. Hulthe J., Fogerberg B. Circulating oxidized LDL is associated with subclinical atherosclerosis development and inflammatory cytokines (AIR study). *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1162–7.
42. Hashizume M., Yoshida H., Koike N. et al. IL-6 reduces blood lipid levels via up-regulation of VLDL receptors. *Arthr Rheum* 2009;60(Suppl. 10):s11.
43. Woods A., Brull D.J., Humphries S.E. et al. Genetics of inflammation and risk of coronary artery disease: the central role of interleukin-6. *Eur Heart J* 2000;21:1574–83.
44. Popa C., Netea M.G., Radstake T.R. et al. Markers of inflammation are negatively correlated with serum leptin in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:303–5.
45. Genest J., Jenner J.L., McNamara J.R. et al. Prevalence of lipoprotein (a) excess in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1991;67:1039–45.
46. Serio B., Accardo S., Fasciolo D. et al. Lipoproteins, anticardiolipin antibodies and thrombotic events in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheum* 1996;14:593–9.
47. Burchard E.G., Ziv E., Coyle N. et al. The importance of race and ethnic background in biomedical research and clinical practice. *N Engl J Med* 2003;348:1170–5.
48. Cisternas M., Gutierrez M.A., Klassen J. et al. Cardiovascular risk factors in Chilean patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002;29:1619–22.
49. Solomon D.H., Karlson E.W., Rimm

- E.B. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;11:1303–7.
50. Fan J., Watanabe T. Inflammatory reactions in the pathogenesis of atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2003;10:63–71.
51. Dahlen G.H., Guyton J.R., Altar M. et al. Association of levels of lipoprotein (a), plasma lipids, and other lipoproteins with coronary artery disease documented by angiography. *Circulation* 1998;74:758–65.
52. Lee Y.H., Choi S.J., Ji J.D. et al. Lipoprotein (a) and lipids in relation to inflammatory in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2000;19:324–5.
53. Cesur M., Ozbalkan Z., Temel M.A. et al. Ethnicity may be a reason for lipid changes and high Lp (a) levels in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2007;26:355–61.
54. Asanuma Y.U., Kawai S., Aoshima H. et al. Serum lipoprotein (a) and apolipoprotein (a) phenotypes in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1999;42:443–7.
55. Garsia-Gomez C., Nolla J., Valverde J. et al. Conventional lipid profile and lipoprotein (a) concentration in treated patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2009;36:1365–70.
56. Marardit-Kremers H., Nicola P.J., Crowson C.S. et al. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis. A population-based study. *Arthr Rheum* 2005;52:722–32.
57. Naranjo A., Sokka T., Descalzo M.A. et al. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *Arthr Res Ther* 2008;10:R30.
58. Semb G., Walldius A., Aastveit R. et al. Lipoprotein components are not associated with myocardial infarction or stroke in RA. *Arthr Rheum* 2009;60 (Suppl. 10):S524.
59. Toms T.E., Panoulas V.F., Douglas K.M. et al. Statin use in rheumatoid arthritis in relation to actual cardiovascular risk: evidence for substantial under-treatment of lipid associated cardiovascular risk? *Ann Rheum Dis* 2009;Oct 23 [Epub. ahead of print].
60. Edwards C.J., Fisher D., van Staa T. Myocardial infarction in rheumatoid arthritis: the effects of traditional risk factors, anti-hypertensive and lipid-lowering medication. *Arthr Rheum* 2007;58(Suppl. 9):420.
61. Carroll L., Frazer I.H., Turner M. et al. Receptor for advanced glycation end products Glycine 82 Serine polymorphism and risk of cardiovascular events in rheumatoid arthritis. *Arthr Res Ther* 2007;9:R39.
62. Kumar P., Khan F., Kennedy G. et al. Effect of rosuvastatin on surrogate markers of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67(Suppl. II):172.
63. Semb A.P., Holme I., Kvien T.K. Intensive lipid lowering in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68(Suppl. 3):410.
64. Насонов Е.Л. Перспективы применения статинов в ревматологии. *Рус мед журн* 2003;11:1273–6.
65. Abeles A.M., Pillinger M. Statins as antiinflammatory and immunomodulatory agents. A future in rheumatologic therapy? *Arthr Rheum* 2006;54:393–407.
66. Ширинский И.В., Козлов В.А., Ширинский В.С. Использование статинов — новый подход к терапии аутоиммунных заболеваний. *Вестн РАМН* 2009;2:25–32.
67. Никитина Н.М., Ребров А.П. Место статинов в комплексной терапии больных ревматоидным артритом. *Болезни сердца и сосудов* 2009;4:58–61.
68. Sarantopoulos A.A., Skendros P., Tselios K. et al. Study of immunomodulating effects of statins in rheumatoid arthritis patients with accelerated atherosclerosis. *Ann Rheum Dis* 2008;67(Suppl. II):205.
69. Yokota K., Ishibashi T., Asanuma Y. et al. Simvastatin inhibits production of pentraxin 3 and monocyte chemoattractant protein-1 in fibroblast-like synoviocytes from patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67(Suppl. II):207.
70. Nah S., Won H., Shin B. et al. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) inhibits the expansion of CD4+CD25+ regulatory T cell. *Ann Rheum Dis* 2008;67(Suppl. II):454.
71. Lazzarini P.E., Lorenzini S., Selvi E. et al. Simvastatin inhibits cytokine production and nuclear factor- κ B activation in interleukin 1 β -stimulated synoviocytes from rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheum* 2007;25:696–700.
72. Rosenson R.S., Tangney C.C. Anti-atherothrombotic properties of statins: implications for cardiovascular event reduction. *JAMA* 1998;279:1643–9.
73. Pucetti L., Pascui A.L., Auteri A. et al. Mechanisms for antiplatelet action of statins. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord* 2004;5:121–6.
74. Wada H., Mori Y., Kaneko T. et al. Hypercoagulable state in patients with hypercholesterolemia: effects of pravastatin. *Clin Ther* 1992;14:829–34.
75. Avellone G., Di Garbo V., Cordova R. et al. Changes induced by pravastatin treatment on hemostatic and fibrinolytic patterns in patients with type IIb hyperlipoproteinemia. *Curr Ther Res Clin Exp* 1994;55:1335–9.
76. Kimura T., Mogi C., Tomura H. et al. Induction of scavenger receptor class B type I is critical for simvastatin enhancement of high-density lipoprotein-induced anti-inflammatory actions in endothelial cells. *J Immunol* 2008;15(181(10)):7332–40.
77. Brugaletta S., Biasucci L.M., Pinnelli M. et al. Novel anti-inflammatory effect of statins: reduction of CD4+CD28null T lymphocyte frequency in patients with unstable angina. *Heart* 2006;92:249–50.
78. Yokota K., Mioyoshi F., Myazaki K. et al. High concentration simvastatin induces apoptosis in fibroblast-like synoviocytes from patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2008;35:193–200.
79. Leung B.P., Sattar N., Crilly A. et al. A novel anti-inflammatory role for simvastatin in inflammatory arthritis. *J Immunol* 2003;170:1524–30.
80. Yamagata T., Kinoshita K., Nozaki Y. et al. Effects of pravastatin in murine collagen-induced arthritis. *Rheumatol Int* 2007;27(7):631–9.
81. Charles-Schoeman C., Banquerigo M.L., Hama S. et al. Treatment with an apolipoprotein A-1 mimetic peptide in combination with pravastatin inhibits collagen-induced arthritis. *Clin Immunol* 2008;127:234–44.
82. Palmer G., Chobaz V., Talabot-Ayer D. et al. Assessment of the efficacy of different statins in murine collagen-induced arthritis. *Arthr Rheum* 2004;50(12):4051–9.
83. Amital H., Chodick G., Shalem Y., Shalev V. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) provides primary prevention for rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2009;60(Suppl. 10):S438.
84. Gunnarsson M., Wedren S., Klareskog L. Use of statins and risk of developing rheumatoid arthritis — results from the EIRA study group. *Ann Rheum Dis* 2009;68(Suppl. 3):S29.
85. Kanda H., Hamasaki K., Kubo K. et al. Antiinflammatory effect of simvastatin in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002;29(9):2024–6.
86. Abud-Mendoza C., de la Fuente H., Cuevas-Orta E. Therapy with statins in patients with refractory rheumatic diseases: a preliminary study. *Lupus* 2003;12(8):607–11.
87. McCarey D.W., McInnes I.B., Madhok R. et al. Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;363:2015–21.
88. Shirinsky I.V., Zheltova O.I., Solovyeva N.Y. et al. Changes in disease activity, cytokine production, and proliferation of peripheral blood mononuclear cells in patients with rheumatoid arthritis after simvastatin treatment. *Scand J Rheumatol* 2009;38(1):23–7.
89. 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.
90. Kanda H., Yokota K., Kohno C. et al. Effects of low-dosage simvastatin on rheumatoid arthritis through reduction of Th1/Th2 and CD4/CD8 ratios. *Mod Rheum* 2007;17(5):364–8.
91. Charles-Schoeman C., Khanna D., Furst D.E. et al. Effects of high-dose atorvastatin on antiinflammatory properties of high density lipoprotein in patients with rheumatoid arthritis: A Pilot Study. *J Rheumatol* 2007;7:1–6.
92. Hermann F., Forster A., Chenevard R. et al. Simvastatin improves endothelial

- function in patients with rheumatoid arthritis. *JACC* 2005;45:461—4.
93. Tikiz C., Utuk O., Pirildar T. et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition and statin treatment on inflammatory markers and endothelial functions in patients with longterm rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:2095—101.
94. Van Doornum S., McColl G., Wicks I.P. Atorvastatin reduces arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1571—5.
95. Никитина Н.М., Ребров А.П. Применение аторвастатина у больных ревматоидным артритом с гиперлипидемией. *Кардиология* 2009;9:21—6.
96. Mäki-Petäjä K.M., Booth A.D., Hall F.C. Ezetimibe and simvastatin reduce inflammation, disease activity, and aortic stiffness and improve endothelial function in rheumatoid arthritis. *JACC* 2007;9:852—8.
97. Тутунов В.С., Попкова Т.В., Новикова Д.С. и др. Сравнительная оценка противовоспалительного действия аторвастатина при ишемической болезни сердца и ревматоидном артрите. *Кардиология* 2008;9:4—8.
98. Попкова Т.В., Алекберова З.С., Александрова Е.Н., Насонов Е.Л. Опыт применения ловастатина (Медостатин®) у пациентов с системной красной волчанкой и ревматоидным артритом. *Рус мед журн* 2005;7:400—2.
99. Lodi S., Evans S.J., Egger P. Is there an anti-inflammatory effect of statins in rheumatoid arthritis? Analysis of a large routinely collected claims database. *Br J Clin Pharmacol* 2010;69(1):85—94.
100. Кардиология: национальное руководство. Под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007;1232 с.
101. Funk L., Chen J., Downey K. et al. Bone protective effect of simvastatin in experimental arthritis. *J Rheumatol* 2008;35:1083—91.
102. Kim J., Lee E., Hong Y. et al. Atorvastatin and simvastatin inhibits osteoclastogenesis by decreasing the expression of receptor activator of NFκB ligand (RANKL) in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocyte. *Arthr Rheum* 2009;60(Suppl. 10):s616.
103. Сусеков А.В., Рожкова Т.А., Трипотень М.И. и др. Рандомизированное исследование Фарватер: часть II. Эффект аторвастатина на функцию эндотелия, растяжимость и жесткость сосудистой стенки. *Кардиоваск тер профилакт* 2007;6(3):68—75.
104. Ljung L., Leirisalo-Repo M., Yki-Järvinen H. et al. Improvement of cardiovascular risk markers with atorvastatin treatment in rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2009;60(Suppl. 10):s159.
105. Graf J. Levels of C-reactive protein associated with high and very high cardiovascular risk are prevalent in patients with rheumatoid arthritis. 2009;www.plosone.org 106. Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A. et al. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet* 2009;373:1175—82.
107. Ridker P.M., Solomon D.H. Should patients with rheumatoid arthritis receive statin therapy? *Arthr Rheum* 2009;60:1205—9.
108. Bansback N., Ara R., Ward S. Statin therapy in rheumatoid arthritis: a cost-effectiveness and value-of-information analysis. *Pharmacoeconomics* 2009;27:5—37.
109. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Новиков А.А. и др. Роль системного воспаления в развитии сердечно-сосудистых осложнений при ревматоидном артрите. *Науч-практич ревматол* 2009;3(Прил.):61—9.
110. Curtis J., John A., Baser O. et al. Quantification of dyslipidemia among patients with rheumatoid arthritis and changes with initiation of anti-TNF therapy: a retrospective database analysis. *Arthr Rheum* 2009;60(Suppl. 10):s597.
111. Saiki O., Takao R., Naruse Y. et al. Infliximab but not methotrexate induces extra-high levels of VLDL-triglyceride in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007;34(10):1997—2004.
112. Mohaupt M.G., Karas R.H., Babiychuk E.B. Association between statin-associated myopathy and skeletal muscle damage. *CMAJ* 2009;7(181(1—2)):E11—E18.
113. Joy T.R., Hegele R.A. Narrative review: statin-related myopathy. *Ann Intern Med* 2009;16:858—68.
114. Mosshammer D., Lorenz G., Meznaric S. Statin use and its association with musculoskeletal symptoms — a cross-sectional study in primary care settings. *Fam Pract* 2009;26(2):88—95.
115. McClure D.L., Valuck R.J., Glanz M. Statin and statin-fibrate use was significantly associated with increased myositis risk in a managed care population. *J Clin Epidemiol* 2007;60:812—8.
116. Gaist D., Rodriguez L.A., Huerta G. et al. Lipid-lowering drugs and risk of myopathy: a population-based follow-up study. *Epidemiology* 2001;12:565—9.
117. Molokhia M., McKeigue P., Curcin V. Statin induced myopathy and myalgia: time trend analysis and comparison of risk associated with statin class from 1991—2006. 2008, PLoS ONE, 3, www.plosone.org
118. Scott D., Blizzard L., Fell J. Statin therapy, muscle function and falls risk in community-dwelling older adults. *Quart J Med* 2009;102(9):625—33.
119. Lee P., Greenfield J.R., Campbell L.V. Vitamin D insufficiency — a novel mechanism of statin-induced myalgia? *Clin Endocrinol* 2009;71(1):154—5.
120. Ghatak A., Faheem O., Thompson P.D. The genetics of statin-induced myopathy. *Atherosclerosis* 2009 [Epub. ahead of print].
121. Затейщиков Д.А. Проблемы безопасности статинов. *Фарматека* 2005;8(103):75—8.
122. Nishiguchi T., Akiyoshi T., Anami S. Synergistic action of statins and nitrogen-containing bisphosphonates in the development of rhabdomyolysis in L6 rat skeletal myoblasts. *J Pharm Pharmacol* 2009;61(6):781—8.
123. Backes J.M., Howard P.A., Ruisinger J.F. et al. Does simvastatin cause more myotoxicity compared with other statins? *Ann Pharmacother* 2009;43(12):2012—20.
124. Ara R., Pandor A., Stevens J. et al. Early high-dose lipid-lowering therapy to avoid cardiac events: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2009;13(34):1—118.
125. Kostapanos M.S., Milionis H.J., Elisaf M.S. Rosuvastatin-associated adverse effects and drug-drug interactions in the clinical setting of dyslipidemia. *Am J Cardiovasc Drugs* 2010;10(1):11—28.
126. Grable-Espósito P., Katzberg H.D., Greenberg S.A. et al. Immune-mediated necrotizing myopathy associated with statins. *Muscle Nerve* 2010;41(2):185—90.
127. Noël B. Lupus erythematosus and other autoimmune diseases related to statin therapy: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21(1):17—24.
128. Suchak R., Benson K., Swale V. Statin-induced Ro/SSA-positive subacute cutaneous lupus erythematosus. *Clin Exp Dermatol* 2007;32(5):589—91.
129. Asbach P., Paetsch I., Stawowy P. et al. Statin-associated focal myositis. *Int J Cardiol* 2009;133(1):33—4.
130. Inhoff O., Peitsch W.K., Paredes B.E. et al. Simvastatin-induced amyopathic dermatomyositis. *Br J Dermatol* 2009;161(1):206—8.
131. Rasch A., Schimmer M., Sander C.A. Simvastatin-induced dermatomyositis. *Hautarzt* 2009;60(6):489—93.
132. Zuech P., Pauwels C., Duthoit C. et al. Pravastatin-induced dermatomyositis. *Rev Med Interne* 2005;26(11):897—902.
133. Thual N., Penven K., Chevallier G. et al. Fluvastatin-induced dermatomyositis. *Ann Dermat Vener* 2005;132(12 Pt 1):996—9.
134. Sailler L., Pereira C., Bagheri A. et al. Increased exposure to statins in patients developing chronic muscle diseases: a 2-year retrospective study. *Ann Rheum Dis* 2008;67(5):614—9.
135. Toms T.E., Smith J.P., Panoulas V.F. Prevalence of risk factors for statin-induced myopathy in rheumatoid arthritis patients. *Musculoskeletal Care* 2009 [Epub. ahead of print].
136. Marie I., Delafenetre H., Massy N. et al. Tendinous disorders attributed to statins: a study on ninety-six spontaneous reports in the period 1990—2005 and review of the literature. *Arthr Rheum* 2008;59(3):367—72.