

КОМБІНОВАНА ТЕРАПІЯ СТАТИНОМ ТА ІНГІБІТОРОМ АНГІОТЕНЗИН-ПЕРЕТВОРЮВАЛЬНОГО ФЕРМЕНТУ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ І РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

Одеська обласна клінічна лікарня

Вступ

У сучасному світі статини стали невід'ємною частиною для лікування дисліпідемії, важливим фактором ризику серцево-судинних хвороб, корекція якого супроводжується суттєвим зменшенням серцево-судинної захворюваності та смертності [10]. Численні клінічні дослідження продемонстрували ефективність статинів у цьому контексті [6; 7]. Разом із тим усе більше стає очевидним, що позитивний вплив статинів щодо серцево-судинних факторів ризику не можна пов'язувати тільки з їх гіполіпідемічними властивостями. Існують і плейотропні ефекти, які охоплюють зміни функції ендотелію, що сприяє стабілізації атеросклеротичних бляшок, запобігає тромбоутворенню, забезпечує протизапальну та імуномодулюючу дію. Отже, терапевтичний потенціал статинів може виходити за рамки безпосереднього впливу на дисліпідемію, сприятливо впливаючи на перебіг інших хвороб, таких як розсіяний склероз, ревматоїдний артрит (РА), системний червоний вовчак, артеріальна гіпертензія (АГ), хронічна хвороба нирок. Ці ж плейотропні ефекти властиві й інгібіторам ангіотензин-перетворювального ферменту (ІАПФ), що відображено у багатьох дослідженнях [5; 9].

Ревматоїдний артрит — одне з найпоширеніших хронічних системних аутоімунних захворювань сполучної тканини, яке характеризується переважно ураженням суглобів за типом прогресуючого ерозійно-деструктивного поліартриту та широким спектром позасуглобових проявів [3]. Серцево-судинні захворювання посідають чільне місце серед причин летальності у пацієнтів з РА [4]. Найпотужніший предиктор ризику серцево-судинної летальності у хворих на РА — це АГ. Уживання нестероїдних протизапальних препаратів і глюкокортикостероїдів — основні фактори, які сприяють підвищенню артеріального тиску (АТ). Крім того, при РА спостерігається збільшення артеріальної резистентності, ураження нирок і підвищення центрального АТ [8].

Згідно з даними досліджень зарубіжних і вітчизняних авторів, необхідна сучасна оцінка асоціації РА й факторів серцево-судинного ризику та призначення терапії, спрямованої на його зниження.

Отже, **мета** нашого дослідження — оцінка впливу інгібітора ангіотензин-перетворювального ферменту та статинотерапії на стан метаболічних порушень і показників активності запального процесу у хворих на артеріальну гіпертензію

у поєднанні з ревматоїдним артритом.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 80 хворих (75 жінок і 5 чоловіків) із достовірно підтвердженим діагнозом РА [2], які перебували на лікуванні в кардіо-ревматологічному відділенні Одеської обласної клінічної лікарні. Вік хворих становив від 30 до 75 років (середній вік — $(51,5 \pm 7,3)$ року). Тривалість захворювання становила від 6 міс. до 40 років (у середньому — $(10,1 \pm 7,8)$ року).

Усі хворі були розділені на дві групи: 1-ша нараховувала 35 хворих на РА у поєднанні з АГ, серед яких 28 пацієнтів мали АГ 1-го ступеня, 7 пацієнтів — АГ 2-го ступеня; 2-га група — 45 хворих на РА без ознак АГ.

Визначали АГ відповідно до Наказу МОЗ України № 384 від 24.05.2015 р. [1].

Діагноз РА відповідав критеріям Американської колегії ревматологів (ACR, 1987) та класифікаційним критеріям ACR і Європейської протиревматичної ліги (ACR/EULAR, 2010). Ступінь активності РА оцінювали згідно з параметрами індексу DAS 28: у 22 % хворих діагностовано 1-й ступінь, у 66 % — 2-й ступінь, у 12 % — 3-й ступінь. Оцінка рентгенологічної стадії визначалася за рентгенологічними критеріями

Вихідні клініко-лабораторні характеристики пацієнтів у дослідженні

Показник	1-ша група, n=35	2-га група, n=45	p
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	8,7 \pm 2,3	9,5 \pm 1,7	0,027
ШОЕ, мм/год	32,2 \pm 5,3	30,5 \pm 9,9	0,001
СРБ, мг/л	28,7 \pm 2,3	25,7 \pm 2,3	0,028
ЗХС, ммоль/л	5,7 \pm 0,7	4,5 \pm 0,2	0,002
ЛПВЩ, ммоль/л	0,20 \pm 0,04	0,900 \pm 0,018	0,001
ЛПНЩ, ммоль/л	5,5 \pm 1,7	3,8 \pm 1,7	0,002
ТГ, ммоль/л	1,8 \pm 0,4	1,75 \pm 0,60	0,001
TNF- α , пг/мл	10,7 \pm 2,7	11,0 \pm 1,7	0,002
КА, %	3,7 \pm 0,5	1,7 \pm 0,2	0,010
IL-1 β , пг/мл	12,2 \pm 3,3	10,5 \pm 2,9	0,001
САТ, мм рт. ст.	145,75 \pm 10,70	110,2 \pm 10,3	0,020
ДАТ, мм рт. ст.	80,3 \pm 10,7	70,5 \pm 10,6	0,032

Примітка. У табл. 1, 2: ЗХС — рівень загального холестерину; ТГ — рівень тригліцеридів; ЛПВЩ — рівень ліпопротеїдів високої щільності; ЛПНЩ — рівень ліпопротеїдів низької щільності; КА — коефіцієнт атерогенності.

Steinbrocker (I стадія — 5, II — 65, III — 15, IV — 2 хворих). Оцінку функціонального класу (ФК) збереження рухової активності суглобів проводили за критеріями ACR (1992). Також усі індивідууми опитані за Стенфордською анкетною «Оцінка здоров'я хворих на ревматоїдний артрит» (HAQ).

Критерії виключення були такі: інфаркт міокарда в анамнезі давністю менше 1 року, клінічні прояви хронічної серцевої недостатності (ІІБ–ІV ФК за NYHA), порушення функції нирок зі швидкістю клубочкової фільтрації (СКД-ЕРІ < < 50 мл/(хв \cdot 1,73м²)), підвищення рівня печінкових ферментів у ≥ 3 рази від верхньої межі норми.

Жодний із пацієнтів не мав протипоказань до застосування розувастатину та раміприлу.

На момент включення до дослідження всі хворі приймали глюкокортикостероїди (5–32 мг на добу), за необхідності — нестероїдні протизапальні препарати, 85 % пацієнтів отримували базисну терапію (метотрексат 2,5–15 мг на тиждень, лефлуномід — 20 мг на добу, сульфасалазин — 1–2 г на добу або їх комбінацію). Тривалість базисної терапії становила від кількох місяців до 10–15 років.

Усім пацієнтам виконували ліпідограму, визначали рівень лейкоцитів, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), С-реактивний білок (СРБ), робили кількісний аналіз рівня цитокінів сироватки крові (TNF- α , IL-1 β), вимірювали АТ.

Пацієнтам 1-ї групи було додатково призначено розувастатин дозою 10 мг на добу та раміприл дозою 5–10 мг на добу протягом 3 міс. з подальшим контролем ліпідного спектра крові й офісного рівня АТ. Окрім визначення клініко-лабо-

раторних показників, аналіз результатів терапії статином та ІАПФ включав у себе оцінку переносимості препаратів.

Усі пацієнти добровільно підписали інформовану згоду щодо участі у дослідженні. Дослідження проводили згідно з протоколами ведення пацієнтів з РА та АГ.

Статистичний аналіз матеріалу було здійснено за допомогою програми Statistica 6.0 з використанням Т-тесту для незалежних вибірок. З урахуванням кожної ознаки у порівнюваних групах було виявлено середню арифметичну величину (M) та стандартну похибку середньої (m). Для підтвердження статистичної вагомості різниці середніх вважали сприйнятливим значення отриманого рівня ймовірності $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Вихідна клінічна характеристика пацієнтів подана у табл. 1. Наведені дані демонструють, що рівень ліпідів, як і показників запалення, достовірно вищий у пацієнтів з РА у поєднан-

ні з АГ (1-ша група). Це пов'язано з більшим ризиком розвитку атеросклеротичного процесу, адже АГ і дисліпідемія — найпоширеніші серцево-судинні фактори ризику у хворих на РА. Цей факт відображається у дослідженнях інших авторів [2].

Оцінка динаміки клініко-лабораторних показників після призначення пацієнтам 1-ї групи (з АГ та РА) антигіпертензивної терапії (раміприл середньою дозою — 7,5 мг на добу, розувастатин середньою дозою — 10 мг на добу) наведена в табл. 2.

Комбінована терапія ІАПФ (раміприлом) та статином (розувастатином) сприяла покращанню показників ліпідного профілю за рахунок зниження рівнів ЗХС на 27 % ($p=0,02$), ЛПНЩ на 30 % ($p<0,001$), ТГ на 17 % ($p<0,001$), а також підвищення рівня ЛПВЩ на 30 % ($p=0,01$) порівняно з вихідними даними. При цьому спостерігалось статистичне зниження рівня лейкоцитів, ШОЕ і СРБ (28,7 \pm 2,3 проти 25,1 \pm 1,5; $p<0,002$) та запальних цитокінів (TNF- α — 10,7 \pm 2,7 проти 9,7 \pm 2,7; $p=0,02$).

Таблиця 2

Динаміка клініко-лабораторних показників у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та ревматоїдним артритом після трьох місяців антигіпертензивної терапії

Показник	До лікування	Після лікування	p
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	8,7 \pm 2,3	6,4 \pm 1,4	0,001
ШОЕ, мм/год	32,2 \pm 5,3	20,2 \pm 4,2	0,001
СРБ, мг/л	28,7 \pm 2,3	25,1 \pm 1,5	0,002
ЗХС, ммоль/л	5,7 \pm 0,7	4,2 \pm 0,5	0,002
ЛПВЩ, ммоль/л	0,20 \pm 0,04	0,600 \pm 0,012	0,010
ЛПНЩ, ммоль/л	5,5 \pm 1,7	4,0 \pm 1,7	0,001
ТГ, ммоль/л	1,8 \pm 0,4	1,5 \pm 0,6	0,001
TNF- α , пг/мл	10,7 \pm 2,7	9,7 \pm 2,7	0,020
КА, %	3,7 \pm 0,5	3,0 \pm 0,3	0,025
IL-1 β , пг/мл	12,2 \pm 3,3	10,2 \pm 5,3	0,001
САТ, мм рт. ст.	145,75 \pm 10,70	117,2 \pm 11,3	0,001
ДАТ, мм рт. ст.	80,3 \pm 10,7	70,5 \pm 10,7	0,006

Ці ж позитивні показники стосувалися й показників АТ — відмічалася нормалізація САТ і ДАТ.

Слід зауважити, що, порівняно з вихідними даними ліпідограми, у пацієнтів 2-ї групи через 3 тиж. не було виявлено жодних статистично значущих змін.

У результаті отриманого лікування спостерігалася значне зменшення больового синдрому та скутості в суглобах у 20 (57 %) хворих (оцінка індексу DAS 28 знизилася на 48 %).

При проведенні дослідження щодо впливу обох препаратів не було зафіксовано жодних побічних ефектів.

Таким чином, призначення статинів та ІАПФ пацієнтам з АГ і РА сприяє не тільки покращанню ліпідного профілю та контролю АТ, але й має позитивний вплив на активність запального процесу при РА, що можна пояснити плеiotропними ефектами обох препаратів, а саме — вплив на рівень СРБ і цитокінів (TNF- α , IL-1 β).

Висновки

1. У хворих на артеріальну гіпертензію із супровідним ревматоїдним артритом визнача-

ються більш виражені несприятливі зміни показників ліпідного та цитокінового профілю, що підвищує їх серцево-судинний ризик.

2. Терапія статином (розувастатин) та ІАПФ (раміприл) артеріальної гіпертензії у поєднанні з ревматоїдним артритом контролює не тільки перебіг серцево-судинного захворювання, але й спричинює позитивні протизапальні ефекти, сприятливі для перебігу ревматоїдного артрити.

3. Терапія розувастатином і раміприлом супроводжувалася доброю переносимістю — не зафіксовано жодних випадків відміни препаратів і розвитку їх побічних дій під час дослідження.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Артеріальна гіпертензія: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, лікування: метод. рекомендації // Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії: Наказ МОЗ України № 384 від 24.05.2012 р. — К.: Велес, 2012. — С. 105–146.*

2. *Аршин Е. В. Ремоделирование и диастолическая функция левого желудочка у больных артериальной гипертонией с ревматоидным артритом / Е. В. Аршин, А. В. Туев, В. В. Щекочев*

тов // Российский кардиологический журнал. — 2005. — № 2 (3). — С. 32–37.

3. *Насонов Е. Л. Ревматология: нац. руководство / Е. Л. Насонов, В. А. Насонова. — М., 2010. — С. 549–551.*

4. *Avina-Zubieta J. A. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies / J. A. Avina-Zubieta, H. K. Choi, M. Sadatsafavi // Arthritis Rheumatoid. — 2008. — Vol. 59. — P. 1690–1697.*

5. *Grip O. Atorvastatin activates PPAR- γ and attenuates the inflammatory response in human monocytes / O. Grip, S. Janciauskiene, S. Lindgren // Inflammation Research. — 2008. — Vol. 51, № 2. — P. 58–62.*

6. *Effects of fluvastatin on coronary atherosclerosis in patients with mild to moderate cholesterol elevations / J. A. Herd, C. M. Ballantyne, J. A. Farmer [et al.] // American Journal of Cardiology. — 2007. — Vol. 80, N 3. — P. 278–286.*

7. *Effects of lipid lowering by pravastatin on progression and regression of coronary artery disease in symptomatic men with normal to moderately elevated serum cholesterol levels / J. W. Jukema, A. V. G. Brusckhe, A. J. Boven [et al.] // Circulation. — 2005. — Vol. 91, N 10. — P. 2528–2540.*

8. *Arterial stiffness and central blood pressure, as determined by pulse wave analysis, in rheumatoid arthritis / R. Klocke, J. R. Cockcroft, G. J. Taylor [et al.] // Ann. Rheum. Dis. — 2008. — Vol. 62, N 5. — P. 414–418.*

9. *Leung B. P. Anti-inflammatory role for simvastatin in inflammatory arthritis / B. P. Leung, N. Sattar, A. Crilly // Journal of Immunology. — 2006. — Vol. 170, N 3. — P. 1524–1530.*

10. *McCarey D. W. The pleiotropic effects of statins in the vasculature predict a role in inflammatory diseases / D. W. McCarey, N. Sattar, I. B. McInnes // Arthritis Research and Therapy. — 2005. — Vol. 7, N 2. — P. 55–61.*

Надійшла 30.09.2015

Рецензент д-р мед. наук,
проф. С. А. Тихонова

КОМБІНОВАНА ТЕРАПІЯ СТАТИНОМ ТА ІНГІБІТОРОМ АНГІОТЕНЗИН-ПЕРЕТВОРЮВАЛЬНОГО ФЕРМЕНТУ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ І РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

Метою даного дослідження є оцінка ефектів інгібітора ангіотензин-перетворювального ферменту (ІАПФ) і статинотерапії на стан метаболічних процесів і показники активності запального процесу у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) у поєднанні з ревматоїдним артритом (РА). Хворі були розподілені на 2 групи: 1-ша включала 35 хворих на АГ у поєднанні з РА, 2-га — 45 хворих на РА без ознак АГ. Результати дослідження показали, що поєднання РА з АГ пов'язане з більш високим рівнем серцево-судинного ризику. Терапія статинами (розувастатин) і ІАПФ (раміпріл) корелює не тільки з поліпшенням показників ліпідного профілю, але і з позитивною динамікою запальних маркерів, що зумовлено плеїотропними ефектами обох препаратів.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, артеріальна гіпертензія, статинотерапія, інгібітор ангіотензин-перетворювального ферменту.

COMBINATION THERAPY WITH STATIN AND INHIBITOR ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND ARTERIAL HYPERTENSION

The aim of the study was to determine an influence of combined therapy with statine and on lipid profile and inflammatory markers in patients with rheumatoid (RA) in combination with arterial hypertension (AH). All patients were divided into 2 groups: group 1 included 35 patients with AH and concomitant RA, group 2 — 45 RA without AH. The results showed that the combination of RA with hypertension is associated with higher levels of cardiovascular risk factors. Combined prescription of statin (rosuvastatin) and IACE (ramipril) in the patients with AH and concomitant RA is correlated as with an improvement of lipid profile and with positive changes of proinflammatory markers, due to pleiotropic effects of drugs.

Key words: rheumatoid arthritis, arterial hypertension, statin, inhibitor angiotensin-converting enzyme.

УДК 616-082/083-035.7:340.6Г. Ф. Кривда, *д-р мед. наук, проф.*,П. В. Плевінскіс, *канд. мед. наук, доц.*,Р. Г. Кривда, *канд. мед. наук, доц.*,О. О. Слюсаренко¹,Д. О. Уманський, *канд. мед. наук***АНАЛІЗ РОЗПОВСЮДЖЕНОСТІ ДЕФЕКТІВ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ПРОВЕДЕНИХ СУДОВО-МЕДИЧНИХ КОМІСІЙНИХ ЕКСПЕРТИЗ В ОДЕСЬКОМУ РЕГІОНІ ПРОТЯГОМ 2011–2015 рр.***Одеський національний медичний університет,*¹ *КУ «Одеське обласне бюро судово-медичної експертизи»*

Перші роботи, присвячені опису та вивченню проблеми лікарських помилок, почали з'являтися в 90-ті роки минулого сторіччя. Одне з перших значущих досліджень цього питання було організоване в США Агентством з досліджень і контролю якості в охороні здоров'я й виконане Інститутом медицини. За даними інших дослідників, у Гарварді в 1991 р. лікарські помилки в 13,6% випадків призвели до смерті пацієнтів, а в 2,6% — до їх інвалідизації [1; 2]. Проблема лікарських помилок на су-

часному етапі є «популярним» предметом досліджень як серед лікарів, так і юристів. З переходом від безкоштовної медицини до ринку платних медичних послуг установи охорони здоров'я вже не можуть просто, без будь-яких пояснень, виправдувати професійні невдачі лікарів. Проблема лікарських помилок не нова, однак у минулому на неї не звертали необхідної уваги.

Говорити про помилки в будь-якій сфері діяльності людини важко, а в медицині — це особ-

ливо важке завдання. Така ситуація пов'язана з тим, що наслідки недостатньо відповідального ставлення лікаря до виконання своєї роботи надзвичайно серйозні — це недієздатність, інвалідність або навіть смерть пацієнта.

Деякі дослідники зумовлюють складність правової кваліфікації бездіяльності медичних працівників відсутністю судово-медичних критеріїв оцінки такої бездіяльності, що дуже часто призводить лише до констатації погіршення стану