

Е.Б. Комарова
доцент кафедры внутренней медицины
факультета последипломного образования, к.м.н.,
Луганский государственный медицинский университет, г. Луганск

E.B. Komarova
Associate of professor, Department of Internal Medicine
Faculty of Postgraduate Education,
Lugansk State Medical University, Lugansk
(elbelcom@ua.fm)

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАМИПРИЛА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Аннотация. Применение рамиприла в комплексной терапии у больных ревматоидным артритом способствовало эффективному снижению маркеров аутоиммунного воспаления (СОЭ, СРБ, TNF- α), улучшало показатели эндотелиальной дисфункции, уменьшало экспрессию ICAM-1 и VEGF, и значительно снижало активность заболевания (DAS28 > 1,2) по сравнению со стандартной терапией.

Annotation. Applying of Ramipril in complex therapy of rheumatoid arthritis contributed to a greater reduction in markers of autoimmune inflammation (ESR, CRP, TNF- α), to more pronounced improvement endothelial dysfunction, decreased the expression of ICAM-1 and VEGF, and more effectively reduced the activity of the disease (DAS28 more 1,2) compared to standard therapy.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, эндотелиальная дисфункция, ангиотензин, рамиприл.

Key words: rheumatoid arthritis, endothelial dysfunction, angiotensin, ramipril.

Уровень смертности среди пациентов, страдающих ревматоидным артритом (РА), в два раза выше, чем в общей популяции, за счет развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1], и почти 50% больных в течение первых 5 лет от начала заболевания становятся инвалидами [2, 4]. Одним из общих звеньев патогенеза ССЗ и РА является эндотелиальная дисфункция (ЭД), которая инициируется аутоиммунным воспалительным процессом при РА, повреждает эндотелий сосудов, ведет к прогрессированию болезни с развитием висцеральной патологии [6]. На современном этапе кроме инструментальной диагностики выявления ЭД [3] дополнительно используют определение биомаркеров ЭД, одними из которых являются молекулы межклеточной адгезии (ICAM-1) [9]. Экспрессия ICAM-1 происходит при активации воспалительных цитокинов (ЦК), тесно коррелирует с синовиальным воспалением при РА и способствует развитию висцеральных осложнений при РА [10, 14].

Ангиотензин II (АнII) не только участвует в патогенезе ЭД за счет вазоконстрикторного эффекта, но и обладает мощными провоспалительными и ремоделирующими свойствами, стимулируя выработку провоспалительных ЦК (TNF α , IL-1, IL-6 и др.), молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1, E-селектина) и ростовых факторов (сосудистый эндотелиальный фактор роста – VEGF) [5, 12], которые играют важную роль и в патогенезе РА [10, 13], и в развитии ЭД [9]. Блокирование эффектов АнII на моделях животных приводило к снижению уровней ICAM-1, VCAM-1, TNF α и СРБ [8], а применение ингибиторов АПФ (иАПФ) *in vivo* и *in vitro* на куль-

турах клеток демонстрировало антицитокиновый и противовоспалительный эффект [7, 11].

Применение иАПФ в комплексной терапии РА может быть эффективно и для контроля активности заболевания, и для снижения риска СС катастроф, что является перспективной и актуальной задачей современной ревматологии.

Цель исследования: изучить эффективность иАПФ-рамиприла в комплексной терапии ревматоидного артрита.

Материалы и методы: в условиях ревматологического отделения Луганской областной клинической больницы было обследовано 84 больных с РА (верификация диагноза согласно критериям ACR/EULAR, 2010). У всех пациентов была исследована эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса (методика Целермайера-Соренсена, 1992г), которая выявила наличие ЭД у обследованных пациентов: уменьшение эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) меньше 10%, эндотелий-независимой вазодилатации (ЭНВД) меньше 15%, коэффициента чувствительности эндотелия к напряжению сдвига (К) $< 0,59$ [3]. Среднее значение ЭЗВД у обследованных больных РА составило $9,2 \pm 2,3$ %, ЭНВД – $13,9 \pm 2,9$ %, К – $0,37 \pm 0,21$.

Так же у всех пациентов определялись иммунологические маркеры ЭД □ ICAM-1 та VEGF; маркеры активности воспалительного процесса: скорость оседания эритроцитов (СОЭ), С реактивный белок (СРБ), индекс активности заболевания DAS28, фактор некроза опухоли альфа (TNF α); уровень АнII в крови. Концентрация ЦК в крови определялась иммуноферментным анализом с помощью исследовательских наборов: TNF α и VEGF (Вектор-Бест, Россия), ICAM-1 (Diacclone, Франция), АнII (Diagnostic, Канада).

Среди обследованных пациентов было 12 мужчин и 72 женщины, средний возраст составил $40,12 \pm 10,2$ лет, средняя длительность заболевания РА была $4,22 \pm 3,43$ года.

Все обследованные пациенты методом случайной выборки были распределены на две группы: I – 43 пациента получали стандартную терапию РА согласно протоколам лечения ревматических заболеваний (Приказ МЗО Украины № 676 от 2006г.), II – 41 пациент получал в течение 12 месяцев комплексное лечение, которое включало стандартную терапию с добавлением иАПФ – рамиприл 2,5-5 мг в сутки. Начальная доза составляла 2,5 мг/сутки на протяжении недели, потом дозу увеличивали до 5 мг/сутки под контролем АД. Пациенты I и II группы статистически не отличались по всем исследуемым показателям до лечения.

Статистический анализ полученных результатов проводили в системе Statistica, версия 8.0 (StatSoft, USA). Использовались непараметрические методы: медиана (Me), нижний и верхний квартиль (LQ; UQ), тест Манна-Уитни (U), критерий Вилкоксона (W). Достоверным считался результат при уровне $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение:

При анализе динамики показателей ЭД в исследуемых группах после лечения (табл. 1) было выявлено, что в I группе показатели ЭД после лечения не достигали статистических различий: ЭЗВД (W = 1,68, $p = 0,09$), ЭНВД (W = 0,36, $p = 0,7$), К (W = 0,97, $p = 0,33$), ICAM-1 (W = 1,62, $p = 0,11$) и VEGF (W = 0,72, $p = 0,47$); тогда как во II группе все показатели после лечения достоверно улучшались: ЭЗВД (W = 4,22, $p < 0,001$), ЭНВД (W = 4,37, $p < 0,001$), К (W = 4,17, $p < 0,001$), ICAM-1 (W = 4,93, $p < 0,001$) и VEGF (W = 5,16, $p < 0,001$). Сравнение показателей ЭД после лечения двух исследуемых групп показало достоверное улучшение их во II группе по сравнению с I группой ($p < 0,05$).

Таблица 1 – Динамика показателей ЭД после лечения в исследуемых группах больных РА, Me (LQ; UQ)

Показатели	I группа (n = 43)			II группа (n = 41)			U	p
	До	После	Прирост (%)	До	После	Прирост (%)		
ЭЗВД, %	9,3 (8,7; 9,7)	9,4 (9,1; 10,7)	1	9,2 (8,6; 10,3)	11,3* (9,7; 11,8)	23	3,6	< 0,001
ЭНВД, %	14,1 (13,6; 15,5)	14,3 (13,3; 16,6)	1	14,2 (13,6; 15,6)	17,4* (16,1; 17,9)	21	2,29	0,02
К	0,38 (0,29; 0,47)	0,4 (0,34; 0,68)	5	0,36 (0,28; 0,59)	0,68* (0,5; 0,74)	89	2,53	0,01
ICAM-1, пг/мл	8,2 (7,8; 10,1)	8,3 (7,1; 9,3)	1	8,03 (7,5; 10,1)	6,7* (5,6; 7,34)	-17	4,48	< 0,001
VEGF, пг/мл	457 (324; 579)	472 (290; 567)	3	498 (341; 636)	305* (191; 389)	-39	4,03	0,002

Примечание. * - отличия достоверны после лечения в пределах одной группы по критерию Вилкоксона (W), $p < 0,05$.

Положительная динамика маркеров иммунновоспалительной активности РА после лечения была в обеих исследуемых группах (табл. 2), однако сила прироста была статистически более значима во II группе. Так сравнение показателей до и после лечения в I группе выявило достоверное снижение показателей маркеров активности РА: СОЭ ($W = 5,17$, $p < 0,001$), СРБ ($W = 3,88$, $p < 0,001$), TNF α ($W = 4,73$, $p < 0,001$), DAS28 ($W = 5,63$, $p < 0,001$), кроме АнII ($W = 1,18$, $p = 0,24$); во II группе □ СОЭ ($W = 4,98$, $p < 0,001$), СРБ ($W = 4,37$, $p < 0,001$), TNF α ($W = 5,23$, $p < 0,001$), DAS28 ($W = 5,58$, $p < 0,001$) и АнII ($W = 5,01$, $p < 0,001$). Сравнение изменений маркеров активности РА после лечения I и II групп показало, что статистически более выраженная положительная динамика показателей СОЭ и DAS28 была во II группе ($p < 0,05$). Следует отметить, что DAS28 во II группе снижался более чем на 1,2, а в I группе – на 0,65.

Таблица 2 – Динамика маркеров иммунновоспалительной активности РА после лечения в исследуемых группах Me (LQ; UQ)

Показатели	I группа (n = 43)			II группа (n = 41)			U	p
	До	После	Прирост (%)	До	После	Прирост (%)		
СОЭ, мм/час	30 (23; 36)	21* (16; 25)	-30	28 (17; 37)	18* (12; 23)	-36	2,95	0,003
СРБ, мг/мл	43 (21,2; 62)	24* (12,5; 36)	-44	46 (35,7; 60)	19,6* (12; 24)	-57	1,63	0,10
TNF, пг/мл	1,9 (1,4; 2,87)	1,74* (1,25; 2,6)	-8	2,09 (1,6; 2,8)	1,67* (1,3; 1,9)	-20	1,34	0,18
АнII, пг/мл	20,1 (15,4; 23,8)	20,1 (15,3; 22,8)	0	19,6 (13,7; 24,8)	9,5* (6,8; 12,6)	-51	5,19	< 0,001
DAS28	5,34 (4,62; 5,8)	4,69* (4,06; 5,35)	-7	5,26 (4,48; 5,66)	4,03* (3,81; 4,67)	-21	3,51	0,001

Примечание. * - отличия достоверны после лечения в пределах одной группы по критерию Вилкоксона (W), $p < 0,05$.

Таким образом, включение рамиприла в комплексную терапию РА приводило к улучшению показателей эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса по сравнению со стандартной терапией, способствовало снижению концентрации ICAM-1 в крови на 17%, а уровня VEGF в крови на 39%; существенно снижало

СОЭ на 6%, СРБ на 13%, TNF α на 12% в отличие от стандартной терапии. Комплексная терапия позволила снизить DAS28 > 1,2, что согласно критериям EULAR эффективности лечения РА считается удовлетворительным.

Включение иАПФ в комплексную терапию РА приводит к уменьшению выработки АнII, обладающего вазоконстрикторными, провоспалительными, пролиферативными эффектами [5, 8, 12]. Это в свою очередь приводит к снижению экспрессии провоспалительного цитокина TNF α – инициирующего каскад реакций аутоиммунного воспаления и способствующего хронизации заболевания [4, 7, 12]. Уменьшение выработки СРБ способствует не только снижению активности аутоиммунного воспаления (положительная динамика индекса DAS28), но и сосудистого поражения эндотелия [1, 6]. Снижение эффектов АнII способствует значительному снижению концентрации маркеров эндотелиальной дисфункции (ICAM-1 и VEGF) в крови, что улучшает показатели эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса и снижает риск развития висцеральных осложнений при РА [9, 13].

Выводы: Применение рамиприла в комплексной терапии РА в течение года способствовало эффективному снижению маркеров аутоиммунного воспаления, улучшало показатели эндотелиальной дисфункции, и значительно снижало индекс активности заболевания по сравнению со стандартной терапией.

Список источников:

1. Аничков Д.А., Шостак Н.А. Ревматоидный артрит и сердечно-сосудистый риск: перспективы применения статинов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2005. – №1(3). – С. 47-5.
2. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. Современное состояние проблемы раннего артрита // Науч-практич. ревматология. – 2010. – №4 (Прил.2). – С. 27—31.
3. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая оценка состояния периферической артериальной системы в норме и при патологии. Методическое руководство / Москва, 2005. – 40 с.
4. Насонов Е.Л. Ревматология: клинические рекомендации. 2-е изд. / Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 345с.
5. Соловьев А.Г., Резников Л.Л., Назаров П.Г., Dinarello С.А. Провоспалительные цитокининдуцирующие свойства ангиотензина II и механизм антицитокиновых эффектов ингибитора ангиотензинпревращающего фермента каптоприла. // Цитокины и воспаление. – 2006. – Т.5 (3). – С.40-45.
6. Галютіна О.Ю., Станіславчук М. А. Функція ендотелію у хворих на ревматоїдний артрит, її зв'язок з факторами ризику ІХС // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2007. – Т. 2/1 (11). – С. 632–637.
7. Dalbeth N., Edwards J., Fairchild S. et al. The non-thiol angiotensin-converting enzyme inhibitor quinapril suppresses inflammatory arthritis // Rheumatology. – 2005. – Vol. 44(1). – P.24-31.
8. Ferrario C.M., Strawn W.B. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system and proinflammatory mediators in cardiovascular disease. // Am. J. Cardiol. – 2006. – Vol. 98(1). – P.121-8.
9. Foster W., Shantsila E., Carruthers D. et al. Circulating endothelial cells and rheumatoid arthritis: relationship with plasma markers of endothelial damage/dysfunction. // Rheumatology. – 2009. – Vol. 48(3). – P. 285-288.
10. Klimiuk P.A., Sierakowski S., Latosiewicz R. et al. Soluble adhesion molecules (ICAM-1, VCAM-1, and E-selectin) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in patients with distinct variants of rheumatoid synovitis // *Rheum. Dis.* – 2002. – Vol. 61. – P.804-809.

11. Nigel J. Dagenais and Fakhred din Jamali. Protective effects of angiotensin II interruption: angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers // *Pharmacotherapy* – 2005. – Vol. 25(9). – P.1213-1229.

12. Ruiz-Ortega M., Ruperez M., Lorenzo O. Angiotensin II regulates the synthesis of proinflammatory cytokines and chemokines in the kidney. // *Kidney Int. Suppl.* – 2002. – Vol. 82. – P.12-22.

13. Taylor P.C. Serum vascular markers and vascular imaging in assessment of rheumatoid arthritis disease activity and response to therapy. // *Rheumat.* – 2005. – Vol. 44(6). – P. 721-728.

14. Tokuhiro M., Hosaka S., Volin M.V. et al. Soluble vascular cell adhesion molecule 1 mediation of monocyte chemotaxis in rheumatoid arthritis. // *Arthritis Rheum.* – 2000. – Vol. 43. – P.1122-1133.

УДК 61:05-9/100