

© І. В. Корж

УДК 616. 72-002. 18:12-008. 331. 1:056. 52]-085

І. В. Корж

ЗАСТОСУВАННЯ АТОРВАСТАТИНУ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ, ЩО ПОЄДНУЄТЬСЯ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА ОЖИРІННЯМ

ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка

Національної академії медичних наук України» (м. Харків)

Дослідження проводилося на базі відділів консервативного лікування та реабілітації, лабораторної діагностики та імунології ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України» в рамках наукової теми за 2010–2012 рр. «Дослідити взаємозв'язок між порушеннями метаболізму кісткової і хрящової тканини та системи гемостазу у хворих на різних стадіях остеоартрозу великих суглобів для попередження гіперкоагуляційних станів», № державної реєстрації 0107U000109.

Вступ. Останнім часом вітчизняними та зарубіжними вченими була проведена низка досліджень щодо потенційної ролі статинів у лікуванні хвороб опорно-рухового апарату, ожиріння та серцево-судинних захворювань [1, 6, 8, 13, 14]. Статини, створені перш за все для гіполіпідемічної терапії, сьогодні застосовуються для лікування значної кількості захворювань завдяки своїм плейотропним ефектам [5]. Поняття плейотропності передбачає вплив препарату на декілька мішеней, які запускають різні біохімічні процеси у організмі. Статини впливають на ендотелій за допомогою збільшення синтезу NO, мають протизапальну дію, яка здійснюється завдяки зменшенню синтезу прозапальних цитокінів та СРБ, а також антиішемічний та антиоксидантний ефекти. Статини стабілізують атеросклеротичну бляшку за допомогою збільшення вмісту в ній колагену та інгібування металопротеїнази. Терапія статинами впливає на гіпертрофію міокарда, фіброз та систему гемостазу [6]. Плейотропний ефект статинів включає й імуносупресивну дію, запобігання розвитку остеопорозу шляхом збільшення синтезу кісткоутворюючого білка фактору 2 росту і проліферації фібробластів. Таким чином, плейотропні ефекти статинотерапії відкривають їх переваги перед іншими ліпідознижуючими препаратами, оскільки вони можуть бути використані не лише у терапії серцево-судинної патології, але й при інших захворюваннях [10, 11]. Наприклад, застосування аторвастатину хворим на остеоартроз (ОА) знижує у крові не лише рівень загального холестеролу та холестеролу ЛПНЩ, а й холестеролу ЛПВЩ і тригліцеридів. Аторвастатин позитивно впливає на перебіг ОА, що підтверджується динамікою основних показників суглобового статусу у пацієнтів із ОА та метаболічним синдромом [4].

Також статини можуть потенційно призупиняти перебіг запального процесу у суглобах при ОА. На сьогодні відомо, що дистрофічні зміни у суглобовому хрящі пов'язані із старінням хондроцитів. Дослідженнями було підтверджено той факт, що потенційно статини можуть бути використані як засоби проти прогресування ОА, що досягається інгібуванням синтезу цитокінів і металопротеаз. Отже, статини є потенційними терапевтичними засобами для захисту суглобового хряща від руйнування [12]. Розробка схеми лікування ОА, що поєднується із артеріальною гіпертензією (АГ) та ожирінням із застосуванням статинів та встановлення їх впливу на механізми імунзапалення при цій коморбідній патології є актуальним напрямом досліджень.

Метою роботи було визначити і проаналізувати вплив аторвастатину на динаміку маркерів імунзапалення під час лікування хворих на ОА, що поєднується із АГ та ожирінням.

Об'єкт і методи дослідження. Дослідження проводилися на базі відділів консервативного лікування та реабілітації, лабораторної діагностики та імунології ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України» протягом 2010–2012 рр. Всього було обстежено 22 пацієнта віком від 42 до 65 років, з них 12 – хворі на ОА I-II стадій із АГ та ожирінням, 10 – хворі на ОА III стадії із АГ та ожирінням. Схема лікування включала наступні препарати: НПЗП (мелоксикам 15 мг/добу 10 днів), гіпотензивні засоби (інгібітори АПФ, діуретики, β -блокатори), аторвастатин в дозі від 10 до 20 мг один раз на добу ввечері. У сироватці крові хворих через 14, 30 і 90 днів після початку лікування визначали наступні показники: глікопротеїни, сіалові кислоти, хондроїтинсульфати, гаптоглобін, С-реактивний білок, загальний холестерол, ЛПВЩ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ, тригліцериди, коефіцієнт атерогенності (КА), активність АлАТ і АсАТ, у сечі – оксипролін та уронові кислоти [2, 3, 5]. Статистичну обробку даних проводили за допомогою пакету Statistica комп'ютерної програми Microsoft Excel–2007.

Результати досліджень та їх обговорення. У хворих на ОА I-II стадій із АГ та ожирінням вміст в сироватці крові глікопротеїнів та сіалових кислот наприкінці лікування зменшився на 34 і 32,7 %

Таблиця 1

Динаміка показників імунзапалення у сироватці крові хворих ОА на I-II стадіях, що поєднується із АГ та ожирінням, n=12

Показники	До лікування	Доба лікування		
		14	30	90
Глікопротеїни, г/л	1,06±0,03	0,90±0,02 *	0,81±0,02 ***	0,70±0,02 ***
Сіалові кислоти, ммоль/л	3,36±0,10	3,08±0,09	2,70±0,09 **	2,26±0,05 ***
Хондроїтинсульфати, г/л	0,229±0,007	0,188±0,006 **	0,170±0,004***	0,098±0,006***
Гаптоглобін, г/л	1,37±0,05	1,12±0,03 **	0,92±0,04 ***	0,74±0,02 ***
С-реактивний білок, мг/л	16,53±1,79	11,30±1,34	5,79±0,63 ***	2,01±0,15 ***
Активність АлАТ, U/l	31,0±2,58	33,0±1,81	37,0±3,13	39,0±3,28
Активність АсАТ, U/l	25,0±2,49	28,0±2,90	29,0±3,04	32,0±2,75
Коефіцієнт Де Рітиса	0,83±0,07	0,84±0,08	0,79±0,07	0,83±0,05

Примітка: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001 порівняно з показниками до лікування.

Таблиця 2

Показники ліпідограми та екскреції оксипроліну і уронових кислот у хворих на ОА I-II стадій, що поєднується із АГ та ожирінням, n=12

Показники	До лікування	Доба лікування		
		14	30	90
Холестерол, ммоль/л	5,52±0,17	5,63±0,19	5,07±0,11	4,22±0,10 ***
ЛПВЩ, ммоль/л	1,28±0,027	1,31±0,020	1,40±0,020 *	1,51±0,010 ***
ЛПНЩ, ммоль/л	3,71±0,17	3,80±0,19	3,14±0,11	2,21±0,11 ***
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,53±0,005	0,52±0,005	0,52±0,001	0,51±0,006
Тригліцериди, ммоль/л	1,15±0,01	1,14±0,01	1,15±0,01	1,11±0,01
Коефіцієнт атерогенності	3,33±0,17	3,31±0,15	2,62±0,09 *	1,81±0,08 ***
Оксипролін сечі, мг/л	54,0±2,01	52,0±1,27	47,0±1,61	36,0±1,57 ***
Уронові кислоти, мг/л	7,1±0,52	5,8±0,37	5,5±0,36	4,6±0,38 *

Примітка: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001 порівняно з показниками до лікування.

відповідно порівняно із показниками до початку лікування (**табл. 1**).

Зменшення вмісту гаптоглобіну на 46 % на 90-ту добу лікування порівняно із показником до початку лікування свідчить про зменшення активності запального процесу в суглобах, а поступове зниження рівня хондроїтинсульфатів – про уповільнення інтенсивності руйнування суглобового хряща. При цьому вміст С-реактивного білка залишався високим після 14 днів лікування, а на 30-ту та 90-ту добу – знизився до рівня норми (**табл. 1**).

Такі зміни показників імунзапалення свідчать про ефективність статинів як протизапальних засобів, адже навіть після припинення застосування мелоксикаму після 14-ї доби терапії вміст глікопротеїнів, сіалових кислот, С-реактивного білка і гаптоглобіну продовжувалися знижуватися, що підтверджується дослідженнями показників у динаміці.

На зменшення деструкції колагену і протеогліканів суглобового хряща вказує зниження рівня екскреції оксипроліну та уронових кислот із сечею наприкінці курсу лікувальних заходів (**табл. 2**). Активність печінкових ферментів АлАТ і АсАТ, а також коефіцієнт Де Рітиса не були змінені як до початку лікування, так і протягом курсу терапевтичних заходів. Це свідчить про відсутність протипоказань для

призначення статинів даній групі хворих, а також адекватність підбраної дози аторвастатину при формуванні лікувальної схеми.

Показники ліпідограми на 14-ту добу лікування не змінилися, на 30-ту – відзначалося зростання вмісту в сироватці крові ЛПВЩ на 9,7 % та зниження КА на 21,3 % порівняно із показниками до початку лікування. На 90-ту добу показник ЛПВЩ збільшився на 18,0 %, ЛПНЩ – зменшилися на 40,4 %, а також зниженням КА на 45,6 % порівняно із показниками до початку лікування (**табл. 2**). Вміст у сироватці крові хворих тригліцеридів та ЛПДНЩ не змінювався протягом курсу лікування. Таким чином, у результаті проведення курсу лікувальних заходів із застосуванням аторвастатину можна стверджувати, що ефективність даної групи препаратів пов'язана не лише із зменшенням ризику прогресування атеросклерозу. Отже, завдяки плейотропним ефектам статинів вони здатні зменшувати ступінь системного запалення у хворих на ОА із АГ та ожирінням.

Біохімічні показники сироватки крові та сечі у хворих на III стадії ОА із АГ та ожирінням протягом лікування вказували на зменшення деструктивних змін у суглобах, а також зниження інтенсивності системних імунзапальних змін в організмі пацієнтів (**табл. 3**).

Таблиця 3

Динаміка біохімічних показників сироватки крові та сечі у хворих на ОА ІІІ стадії, що поєднується із АГ та ожирінням, n=10

Показники	До лікування	Доба лікування		
		14	30	90
Глікопротеїни, г/л	1,21±0,03	1,03±0,02 **	0,93±0,03 ***	0,73±0,02 ***
Сіалові кислоти, ммоль/л	3,67±0,10	3,30±0,08	2,39±0,04 ***	2,28±0,06 ***
Хондроїтинсульфати, г/л	0,365±0,01	0,336±0,009	0,124±0,003***	0,108±0,007***
Гаптоглобін, г/л	1,98±0,05	1,60±0,06 **	1,34±0,06 ***	0,98±0,03 ***
С-реактивний білок, мг/л	28,63±4,94	19,18±3,31	3,43±0,44 ***	2,86±0,49 ***
Активність АлАТ, У/л	29,0±1,90	34,0±3,95	35,0±2,30	38,0±2,30
Активність АсАТ, У/л	27,0±1,60	30,0±1,75	31,0±1,68	35,0±2,07
Коефіцієнт Де Рітца	0,94±0,03	0,94±0,07	0,90±0,04	0,93±0,03

Примітка: ** – p<0,01; *** – p<0,001 порівняно з показниками до лікування.

Таблиця 4

Показники ліпідограми та екскреції оксипроліну і уронових кислот у хворих на ОА ІІІ стадії, що поєднується із АГ та ожирінням, n=10

Показники	До лікування	Доба лікування		
		14	30	90
Холестерол, ммоль/л	6,85±0,34	6,74±0,35	5,82±0,29	4,45±0,22 **
ЛПВЩ, ммоль/л	1,04±0,03	1,03±0,03	1,25±0,03 **	1,35±0,03 ***
ЛПНЩ, ммоль/л	5,00±0,32	4,93±0,34	4,05±0,27	2,61±0,20 ***
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,82±0,047	0,79±0,039	0,53±0,03 **	0,49±0,028 **
Тригліцериди, ммоль/л	1,78±0,10	1,72±0,09	1,16±0,07 **	1,07±0,06 **
Коефіцієнт атерогенності	5,62±0,33	5,63±0,42	3,69±0,23 **	2,31±0,17 ***
Оксипролін сечі, мг/л	67,0±3,48	66,0±4,80	58,0±2,72	39,0±1,92 ***
Уронові кислоти, мг/л	7,6±0,41	6,4±0,32	5,8±0,36 *	4,6±0,24 ***

Примітка: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001 порівняно з показниками до лікування.

Динаміка лабораторних тестів у хворих на ІІІ стадії ОА із АГ та ожирінням, як і у пацієнтів на І–ІІ стадіях ОА із даною поєднаною патологією, супроводжується зниження вмісту глікопротеїнів, сіалових кислот, хондроїтинсульфатів, гаптоглобіну та С-реактивного білка. Наприкінці лікування відбулася нормалізація показників обміну ліпідів та зниження КА, а також зменшення екскреції оксипроліну та уронових кислот із сечею, при цьому активність амінотрансфераз залишалася незмінною (табл. 4).

Таким чином, зниження активності системного імунзапалення та деструкції хрящової тканини уражених суглобів у хворих на ОА із АГ та ожирінням, можливо за рахунок плейотропної дії статинів. Окрім впливу на ліпідний обмін (зниження вмісту загального холестеролу, тригліцеридів та ЛПНЩ), застосування аторвастатину у схемі комплексного

лікування хворих зменшує імунзапальні порушення в організмі пацієнтів.

Висновки.

1. Динаміка показників обміну ліпідів у хворих на ОА із АГ та ожирінням свідчить про високу гіполіпідемічну ефективність аторвастатину під час лікування пацієнтів із даною поєднаною патологією.

2. У хворих на ОА із АГ та ожирінням зменшується вміст у сироватці крові глікопротеїнів, сіалових кислот, гаптоглобіну, хондроїтинсульфатів та С-реактивного білка після припинення застосування мелоксикаму, що вказує на можливу протизапальну дію аторвастатину як препарату із плейотропним ефектом.

Перспективи подальших досліджень. У перспективі планується встановити клініко-біохімічні критерії оцінки стану здоров'я пацієнтів із ОА, АГ та ожирінням для контролю ефективності терапевтичних заходів із застосуванням статинів.

Література

- Волков В. І. Статини при остром коронарном синдроме / В. І. Волков, В. І. Строна // Медицина неотложных состояний. – 2007. – № 3. – С. 26–32.
- Камышников В. С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика. Справочник в 2-х т. Т. 1 / В. С. Камышников. – Минск : Интерсервис, 2003. – 495 с.
- Клінічна біохімія: навчальний посібник / О. П. Тимошенко, Л. М. Вороніна, В. М. Кравченко [та ін.]. – Харків : Золоті сторінки, 2003. – 239 с.

4. Лахин Д. И. Эффективность atorvastatina (липтонорма) в отношении основных проявлений метаболического синдрома у больных остеоартрозом / Д. И. Лахин // Аспирантский вестник Поволжья. – 2010. – № 3–4. – С. 39–44.
5. Патент на корисну модель 37271 Україна, МПК (2006) G 01N 33/487. Спосіб визначення концентрації оксипроліну в сечі / Карташов М. І., Леонтьєва Ф. С., Тимошенко О. П. та ін.; заявник та патентовласник Харківська державна зооветеринарна академія. -№ у 2008 06810; заявл. 19. 05. 2008; опубл. 25. 11. 2008. –Бюл. № 22. -5 с.
6. Статини в ревматології / В. С. Тугунов, М. Ю. Зубарева, П. П. Малышев [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2011. – № 2. – С. 43–48.
7. Фармакологія: підручник / І. С. Чекман, Н. О. Горчакова, В. А. Туманов [та ін.]. – К.: Вища школа, 2001. – 598 с.
8. Effect of rosvastatin on obesity-induced cardiac oxidative stress in Wistar rats a preliminary study / J. A. Ansari, U. Bhandari, K. K. Pillai [et al.] // Indian J. Exp. Biol. – 2012. – № 50(3). – P. 216–222.
9. Mevastatin reduces cartilage degradation in rabbit experimental osteoarthritis through inhibition of synovial inflammation / Y. Akasaki, S. Matsuda, K. Nakayama [et al.] // Osteoarthritis Cartilage. – 2009. – № 17 (2). – P. 235–243.
10. Protective effect of atorvastatin in cultured osteoarthritic chondrocytes / N. Simopoulou, K. N. Malizos, L. Poultsides [et al.] // J. Orthop. Res. – 2010. – № 28 (1). – P. 110–115.
11. Simvastatin induces apoptosis of fibroblast-like synoviocytes / I. Litinsky, I. Golan, M. Yaron [et al.] // Open Rheumatol. J. – 2009. – № 7 (3). – P. 35–40.
12. Statin prevents chondrocyte aging and degeneration of articular cartilage in osteoarthritis / K. Yudoh, R. Karasawa // Aging. (Albany NY). – 2010. – № 2 (12). – P. 990–998.
13. Statin use is associated with reduced incidence and progression of knee osteoarthritis in the Rotterdam study / S. Clockaerts, G. J. Van Osch, Y. M. Bastiaansen-Jenniskens [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2012. – № 71(5). – P. 642–647.
14. Subramanian S. Hypertriglyceridemia secondary to obesity and diabetes / S. Subramanian, A. Chait // Biochim. Biophys. Acta. – 2012. – № 1821(5). – P. 819–825.

УДК 616. 72-002. 18:12-008. 331. 1:056. 52]-085

ЗАСТОСУВАННЯ АТОРВАСТАТИНУ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ

НА ОСТЕОАРТРОЗ, ЩО ПОЄДНУЄТЬСЯ ІЗ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА ОЖИРІННЯМ

Корж І. В.

Резюме. У статті розглянуто питання впливу аторвастатину як препарату із плейотропною дією на показники імунізапалення у хворих на остеоартроз, що поєднується із артеріальною гіпертензією та ожирінням. При проведенні комплексної терапії (мелоксикам – протягом 14 днів, гіпотензивні засоби і аторвастатин – протягом 90 днів) відбувалося поступове зниження вмісту у сироватці крові пацієнтів глікопротеїнів, сіалових кислот, хондроїтинсульфатів, С-реактивного білка та гаптоглобіну навіть після припинення застосування нестероїдних протизапальних засобів. Це свідчить про здатність статинів зменшувати запалення та гальмувати деградацію суглобового хряща у пацієнтів із остеоартрозом, артеріальною гіпертензією та ожирінням.

Ключові слова: остеоартроз, артеріальна гіпертензія, ожиріння, аторвастатин.

УДК 616. 72-002. 18:12-008. 331. 1:056. 52]-085

Применение аторвастатина В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ, в сочетании с артериальной гипертензией и ожирением

Корж И. В.

Резюме. В статье рассмотрены вопросы влияния аторвастатина как препарата с плейотропным действием на показатели иммунновоспаления у больных остеоартрозом в сочетании с артериальной гипертензией и ожирением. При проведении комплексной терапии (мелоксикам – в течение 14 дней, гипотензивные средства и аторвастатин – в течение 90 дней) происходило постепенное снижение содержания в сыворотке крови пациентов гликопротеинов, сиаловых кислот, хондроитинсульфатов, С-реактивного белка и гаптоглобина даже после прекращения применения нестероидных противовоспалительных препаратов. Это свидетельствует о способности статинов снижать воспаление и тормозить деградацию суставного хряща у пациентов с остеоартрозом, артериальной гипертензией и ожирением.

Ключевые слова: остеоартроз, артериальная гипертензия, ожирение, аторвастатин.

UDC 616. 72-002. 18:12-008. 331. 1:056. 52]-085

Atorvastatin in the Treatment of Patients with Osteoarthritis Combined with Hypertension and Obesity

Korzh I. V.

Summary. The paper deals with the influence of the drug atorvastatin as a drug with pleiotropic effect on the performance of immunoinflammation in patients with osteoarthritis in combination with hypertension and obesity. In patients with osteoarthritis of the stages I-II with hypertension and obesity of serum glycoproteins and sialic acid at the end of treatment decreased by 34 and 32. 7%, respectively, compared to before treatment. Decrease of hapto-globin by 46% for 90 days of treatment compared to before treatment indicates a decrease in the activity of the inflammatory process in the joints, and the gradual reduction of chondroitin – a slowing of the intensity of destruction of articular cartilage. The content of C-reactive protein levels remained high after 14 days of treatment, and on the 30 th and 90 th day – dropped to normal. To reduce degradation of collagen and proteoglycans of articular cartilage indicates decrease urinary hydroxyproline and uronic acid excretion at the end of the course of treatment

interventions. Lipid profile figures on the 14th day of treatment did not change, on the 30th – there was an increase of serum HDL-C by 9. 7% and a decline in the atherogenicity of 21. 3% as compared with before treatment. On the 90th day of HDL ratio increased by 18. 0%, LDL – decreased by 40. 4% and reduced atherogenic ratio of 45. 6% as compared to before treatment. Content in blood serum triglycerides and VLDL did not change during the course of treatment. Thus, as a result of a course of treatment measures using atorvastatin can be argued that the effectiveness of this group of drugs is associated not only with a reduced risk of progression of atherosclerosis: Statins can reduce the degree of systemic inflammation in patients with osteoarthritis in combination with hypertension and obesity. Biochemical indicators of blood serum and urine in patients with stage III osteoarthritis in combination with hypertension and obesity during treatment showed a reduction of destructive changes in the joints, as well as reducing the intensity of systemic inflammation in the body of patients. Dynamics of laboratory tests in patients with osteoarthritis in phase III with hypertension and obesity, as well as in patients with osteoarthritis of stages I-II, accompanied by a decrease of serum glycoproteins, sialic acid, chondroitin sulfate, haptoglobin and C-reactive protein. At the end of treatment, the normalization parameters of lipid metabolism and lowering atherogenic, and reducing urinary hydroxyproline and uronic acid in the urine. Thus, the decrease in activity of the system immunoinflammation and destruction of cartilage in affected joints of patients with osteoarthritis in combination with hypertension and obesity, probably due to a pleiotropic effect of statins. In addition to effects on lipid metabolism (decrease in total cholesterol, triglycerides, and LDL), the use of atorvastatin in the scheme of complex treatment reduces immunological disorders in the body of patients.

Key words: osteoarthritis, hypertension, obesity, atorvastatin.

Рецензент – проф. Федотова І. Ф.

Стаття надійшла 11. 06. 2013 р.