

Механизмы развития кардиоваскулярных поражений при ревматических болезнях и пути их коррекции

Этой проблеме была посвящена лекция доктора медицинских наук, профессора кафедры терапии и ревматологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика **Неонилы Михайловны Шубы**, прозвучавшая на V Национальном конгрессе ревматологов Украины (7-9 октября 2009 г., Киев).

Ключевым звеном патогенеза при ревматических заболеваниях является воспалительный процесс. Хорошо известно, что воспаление — один из наиболее важных динамических процессов, направленных на защиту организма. Оно развивается в ответ на повреждение тканей или инфекцию и реализуется с помощью множества химических медиаторов.

Воспалительный процесс может быть обусловлен вирусной или бактериальной инфекцией, паразитарной инвазией, эндотоксинами, аутоантигенами. Взаимодействие данных факторов с системой фагоцитирующих мононуклеаров приводит к синтезу большого количества цитокинов, включая и провоспалительные (фактор некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-6 и др.). Провоспалительные цитокины активируют фосфолипазу A2, которая вызывает гидролиз мембранных фосфолипидов клеток-мишеней, таких как остеоциты, эндотелиальные клетки, хондроциты, синовиоциты, почечные мезангиальные клетки, гладкие мышцы сосудистой стенки и др. При этом образуются и высвобождаются многочисленные медиаторы воспаления: лизосомальные ферменты, фактор активации тромбоцитов, метаболиты арахидоновой кислоты (простагландины, тромбоксан, лейкотриены), лизофосфатидилхолин, супероксидные радикалы и др.

В развитии многих кардиоваскулярных заболеваний основополагающая роль отводится атеросклеротическому поражению сосудистой стенки. Атеросклероз в настоящее время рассматривается как воспалительный процесс. Установлено, что воспаление играет ключевую роль на всех этапах атерогенеза — от начала формирования атеросклеротической бляшки до ее дестабилизации и разрыва.

Результаты экспериментальных и клинических исследований позволили предположить, что липопротеинассоциированная фосфолипаза A2 (Lp-PLA2) обладает проатерогенным действием и играет важную роль в развитии и прогрессировании атеросклероза. Lp-PLA2 вызывает гидролиз окисленных липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), что приводит к образованию двух провоспалительных проатерогенных продуктов — лизофосфатидилхолина и окисленных неэтерифицированных жирных кислот, которые, в свою очередь, увеличивают экспрессию эндотелиальными клетками молекул адгезии к моноцитам и Т-лимфоцитам, вызывают апоптоз макрофагов. Результатом является атеросклеротическое поражение сосудов, а также повреждение гладкомышечных клеток сосудистой стенки с последующей их пролиферацией. Корреляция между уровнем Lp-PLA2 и риском развития сердечно-сосудистых осложнений была подтверждена рядом исследований (WOSCOPS, WHS, MONICA-Augsburg, ARIS и др.).

Характеризовать интенсивность воспаления при атеросклерозе могут плазменные концентрации ИЛ-6 и С-реактивного белка. Важную роль в развитии атерогенеза играют также молекулы адгезии, например моноцитарный хемотаксический белок 1 (MCP-1), и ИЛ-8. Проспективные

эпидемиологические исследования продемонстрировали, что при остром инфаркте миокарда, нестабильной стенокардии, а также после оперативного вмешательства на коронарных сосудах существенно повышается уровень ИЛ-6, ИЛ-8. Но наиболее демонстративными воспалительными маркерами поражения сердечно-сосудистой системы являются уровни С-реактивного белка и плазменного фибриногена (J. Danesh et al., 2004).

В исследовании Harvard Women's Health Study женщины с ишемической болезнью сердца (ИБС) были разделены на две группы: с высоким уровнем холестерина ЛПНП и нормальным уровнем С-реактивного белка, с нормальным уровнем холестерина ЛПНП и высоким уровнем С-реактивного белка. Оказалось, что течение ИБС было более тяжелым и заболевание быстрее прогрессировало в группе больных с высоким уровнем С-реактивного белка.

У пациентов с ревматическими болезнями (ревматоидный артрит, системная красная волчанка и др.) риск развития атеросклероза существенно возрастает, что связано с повышением уровня провоспалительных интерлейкинов и активности фосфолипазы A2.

Установлено, что системный воспалительный процесс наряду с такими факторами, как возраст, курение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, инфекция и др., приводит к дисфункции и повреждению эндотелия. В настоящее время сформулирована концепция эндотелиальной дисфункции как ключевого звена атерогенеза. В свою очередь, дисфункция эндотелия приводит к развитию воспаления в сосудистой стенке — усилению экспрессии молекул адгезии и, соответственно, адгезии моноцитов и лимфоцитов, повышению уровня воспалительных маркеров, эндотелина, нарушению синтеза оксида азота. Кроме того, воспаление приводит к активации тромбоцитов, свертывающей системы крови и снижению активности фибринолиза, что способствует развитию тромбоза.

Одним из широко применяемых при заболеваниях соединительной ткани классов лекарственных средств являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Учитывая более высокий риск развития кардиоваскулярных осложнений, в частности атеросклероза и тромбоза, при ревматических заболеваниях и роль воспаления в их патогенезе, целесообразно обратить внимание на эффективность и профиль безопасности НПВП с точки зрения влияния на сердечно-сосудистую систему. Для этого необходимо еще раз напомнить о механизмах действия НПВП.

В основе противовоспалительного эффекта НПВП лежит угнетение циклооксигеназы (ЦОГ) — ключевого фермента метаболизма арахидоновой кислоты. ЦОГ в организме человека представлена двумя изоформами — ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Под действием ЦОГ-2 образуются преимущественно простагландины, принимающие участие в воспалительном каскаде, в то время как ЦОГ-1 регулирует синтез тромбоксана и простагландинов (ПГЕ₂, ПGI₁ и др.), включенных

в нормальные физиологические реакции (защита слизистых оболочек, агрегация тромбоцитов, регуляция клубочковой фильтрации, секреции ренина, почечного кровотока, водно-электролитного баланса).

НПВП в разной степени подавляют ЦОГ-1 и ЦОГ-2. В зависимости от этого их разделяют на селективные ингибиторы ЦОГ-1 (низкие дозы ацетилсалициловой кислоты), ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2 (большинство НПВП), селективные ингибиторы ЦОГ-2 (мелоксикам, нимесулид), специфические ингибиторы ЦОГ-2 (целекоксиб, рофекоксиб).

Необходимо помнить, что нормальные физиологические процессы регулирует не только ЦОГ-1, но и в некоторой степени ЦОГ-2. Так, ЦОГ-2 принимает участие в регуляции секреции ренина в почках, сосудистого тонуса, костного ремоделирования, репродуктивной функции у женщин, защите эндотелия сосудов, регенерации слизистых оболочек и т. д.

Селективные и специфические ингибиторы ЦОГ-2 мало влияют на образование простагландинов в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, поэтому их применение сопровождается значительно меньшей частотой гастроинтестинальных осложнений. Но в то же время они подавляют образование ПГЕ₂ в почках, который в условиях сердечной недостаточности остается единственным регулятором почечного кровотока. Существует точка зрения, что применение ингибиторов ЦОГ-2 увеличивает частоту сердечно-сосудистых осложнений, в частности тромбозов и тромбозов.

Отдел по исследованию безопасности лекарственных средств Великобритании (The Drug Safety Research Unit) провел исследование, в которых сравнивалась частота случаев тромбоэмболических явлений у пациентов, получавших рофекоксиб и оригинальный препарат мелоксикама (в Украине зарегистрирован под торговым названием Мовалис, «Берингер Ингельхайм») (1-е исследование), а также целекоксиб и Мовалис (2-е исследование). Через 9 мес после начала лечения проводили оценку частоты сердечно-сосудистых и цереброваскулярных тромбоэмболических явлений и тромбозов периферических вен. Относительное количество кардиоваскулярных тромбоэмболических явлений составило: в группе мелоксикама — 0,1%, группе рофекоксиба — 0,14%, группе целекоксиба — 0,16%. Уровень цереброваскулярных тромбоэмболических явлений был несколько выше: в группе мелоксикама — 0,27%, рофекоксиба — 0,48%, целекоксиба — 0,39%. Частота тромбозов периферических вен не превышала 0,05-0,1% во всех исследуемых группах (D. Layton et al., 2003). Результаты этих исследований показали, что частота тромбоэмболических явлений на фоне применения специфических ингибиторов ЦОГ-2 (рофекоксиба, целекоксиба) выше, чем на фоне терапии мелоксикамом.

В исследовании APPROVE пациенты с колоректальной аденомой длительное время принимали рофекоксиб и плацебо. Через 18 мес терапии частота тромбоэмболических осложнений на 100 пациенто-лет в группе плацебо составила 0,78, а в группе рофекоксиба — 1,5 (ОР — 1,92; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,19-3,11; p=0,008) (R.S. Bresalier et al., 2005).



Н.М. Шуба

В исследовании APC принимали участие пациенты с колоректальными опухолями в анамнезе, которым назначали целекоксиб в двух разных дозах и плацебо. Уровень смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в группе плацебо составил 1%, в группе целекоксиба в дозе 400 мг/сут — 2,3%, в дозе 800 мг/сут — 3,4% (S.D. Solomon et al., 2005).

Таким образом, попытки максимально снизить количество гастроинтестинальных осложнений НПВП с помощью применения специфических ингибиторов ЦОГ-2 привели к увеличению риска развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Повышение риска тромбоэмболических явлений на фоне терапии ингибиторами ЦОГ-2 объясняют ингибированием синтеза простаглицина (антитромбогенного простагландина) и относительным увеличением синтеза тромбоксана A₂ (тромбогенного простагландина).

Риск тромбозов существенно увеличивается при ревматоидном артрите и системной красной волчанке. По данным Wolfe и соавт. (2003), безболевого ишемия миокарда, определяемая при 24-часовом холтеровском мониторинге ЭКГ, была выявлена у 50% пациентов, страдающих ревматоидным артритом, что в 2 раза выше по сравнению с больными, страдающими остеоартрозом. Стабильная стенокардия при ревматоидном артрите также встречалась в 2 раза чаще, чем при остеоартрозе. Показано, что в случае ревматоидного артрита ИБС развивается на 10 лет раньше, чем при остеоартрозе. Для больных ревматоидным артритом характерно также более частое рецидивирование инфаркта миокарда и более высокая смертность после первого инфаркта миокарда, чем в общей популяции.

Пациентам с факторами риска развития тромбоэмболических осложнений на фоне приема стандартных НПВП и ингибиторов ЦОГ-2 необходимо назначать низкие дозы ацетилсалициловой кислоты, которая подавляет образование тромбоксана и может уменьшать риск тромбообразования. Такая терапия несколько увеличивает риск нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта, но он значительно ниже риска тромбоэмболических осложнений. Также с целью профилактики тромбообразования можно применять препараты, которые подавляют активацию тромбоцитов посредством селективной и необратимой блокады связывания аденозиндифосфата (АДФ) с рецепторами тромбоцитов и активации комплекса GPIIb/IIIa под действием АДФ (клопидогрел).

Рекомендация назначать ацетилсалициловую кислоту в низких дозах не относится к приему таких НПВП, как индометацин и ибупрофен. По данным экспериментальных и клинических исследований, индометацин и ибупрофен могут конкурировать с ацетилсалициловой кислотой за связывание с активным центром ЦОГ-1 и препятствовать ее антиагрегантному действию.

Не все ингибиторы ЦОГ-2 одинаковы в отношении риска развития тромбоэмболических осложнений. Как было показано в приведенных выше исследованиях, наиболее безопасным из селективных ингибиторов

ЦОГ-2 с этой точки зрения оказался мелоксикам (Мовалис), при этом он характеризуется и достаточно низким риском гастроинтестинальных осложнений (исследования MELISSA, SELECT).

Также низкий риск развития тромбэмболических осложнений наблюдается при применении нимесулида, который стимулирует синтез тканевого активатора плазминогена и ингибирует выработку фактора активации тромбоцитов. Однако этот препарат нельзя принимать в течение продолжительного времени.

Хотя применение ингибиторов ЦОГ-2, особенно специфических, связано с определенным риском тромбэмболических осложнений, эта группа препаратов характеризуется также и кардиопротекторными свойствами. Ингибиторы ЦОГ-2 могут улучшать функцию эндотелия за счет увеличения синтеза оксида азота и подавления окислительного стресса. Кроме того, ингибирование ЦОГ-2 у пациентов с ИБС сопровождается снижением уровня С-реактивного белка, о роли которого в патогенезе сердечно-сосудистой патологии говорилось выше.

Выраженным кардиопротекторным эффектом обладает Мовалис, что было подтверждено в открытом рандомизированном проспективном слепом исследовании NUT-2 (Altman et al., 2002), в котором принимали участие 120 пациентов с острым коронарным синдромом без элевации сегмента ST. Больные были рандомизированы на две группы, одна из которых принимала Мовалис в комбинации с оригинальным препаратом ацетилсалициловой кислоты и гепарином, вторая — только ацетилсалициловую кислоту и гепарин. Курс лечения включал весь период госпитализации и последующие 30 дней после выписки из стационара. Мелоксикам применяли в дозе 15 мг внутривенно при поступлении, в последующем — 15 мг один раз в сутки в таблетированном виде. За период лечения в стационаре в группе Мовалиса по сравнению с группой стандартной терапии частота первичной конечной точки (смерть, рекуррентная стенокардия и инфаркт миокарда) была значительно ниже (15 и 38,3% соответственно; $p=0,007$). Применение Мовалиса привело к практически троекратному уменьшению частоты вторичной конечной точки (реваскуляризационные процедуры, инфаркт миокарда, смерть) — 10% в группе Мовалиса и 26,7% в группе стандартной терапии ($p=0,034$). К 90-му дню наблюдения частота первичной конечной точки в группе Мовалиса оставалась достоверно более низкой по сравнению с группой стандартной терапии (21,7 vs 48,3%, $p=0,004$), как и вторичная конечная точка (13,3 vs 33,3%, $p=0,015$) и

необходимость в проведении реваскуляризации (11,7 vs 30,0%, $p=0,025$).

Арахидоновая кислота метаболизируется двумя путями — циклооксигеназным и липоксигеназным. Одновременное блокирование этих механизмов метаболизма арахидоновой кислоты усиливает анальгетический и противовоспалительный эффекты, улучшает профиль безопасности препарата с точки зрения влияния на желудочно-кишечный тракт, угнетает агрегацию тромбоцитов. Данными свойствами обладает нимесулид. Для этого препарата характерны и кардиопротекторные свойства, обусловленные уменьшением содержания супероксидных радикалов, снижением выработки ИЛ-6 и ФНО α , угнетением активации интегрин (молекулы адгезии). Важно помнить, что нимесулид может быть назначен только коротким курсом, не превышающим 2 нед, что обусловлено прежде всего наличием данных о гепатотоксических свойствах препарата. В то же время следует отметить, что наименее гепатотоксичным из всех имеющихся НПВП является мелоксикам.

Важным звеном воспалительного процесса в стенке сосудов является окислительный стресс — выход из эндотелиальных клеток супероксидных радикалов и образование окисленных липопротеидов низкой плотности, играющих ключевую роль в процессе атерогенеза. Уменьшить образование свободных радикалов и выраженность воспаления можно за счет снижения уровня холестерина ЛПНП в крови и сосудистой стенке, С-реактивного белка и молекул адгезии. Такой способностью в некоторой степени обладают статины. Препараты данной группы следует назначать пациентам с ревматическими заболеваниями при наличии дислипидемии. Предпочтение следует отдавать тем препаратам, которые в меньшей степени влияют на функцию печени и характеризуются низким риском развития миопатии.

К уменьшению выраженности окислительного стресса, воспаления и эндотелиальной дисфункции приводят также угнетение НАДФ-оксидазы ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторами рецепторов ангиотензина II. Ангиотензин II активирует NF- κ B, который отвечает за транскрипцию генов цитокинов, хемокинов, молекул адгезии, оксида азота, ЦОГ-2 и ангиотензиногена, вовлеченных в патогенез сосудистого повреждения. Подавление синтеза NF- κ B с помощью ИАПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II способствует уменьшению повреждения тканей сердца и сосудов путем предотвращения продукции провоспалительных медиаторов.

В исследовании PERTINENT (субисследование в рамках EUROPA) было показано, что применение периндоприла достоверно

МОВАЛІС
МЕЛОКСИКАМ

КОЛИ РЕЗУЛЬТАТ ЛІКУВАННЯ Є ВАЖЛИВИМ

**ШВИДКО
ВПЕВНЕНО
НАДІЙНО**

Boehringer Ingelheim

Представництво Берінгер Інґельхайм Фарма ГмбХ в Україні: 01054, Київ, вул. Тургенєвська, 26; тел.: (044) 494-12-77; факс: (044) 494-23-05

Регістраційні посвідчення: UA/2683/01/01, UA/2683/02/01, UA/2683/03/01, UA/2683/02/02.

уменьшает уровень ангиотензина II, ФНО α , фактора Виллебранда, апоптоз эндотелиоцитов, экспрессию молекул адгезии, увеличивает биоактивность оксида азота, повышает уровень брадикинина. Таким образом, назначение ИАПФ может приводить к противовоспалительному эффекту в пределах сосудистой стенки, улучшению функции эндотелия и реологических свойств крови (R. Ferrari et al., 2004). Показано также, что кардиопротекторные свойства антагонистов кальция частично обусловлены их антиоксидантным действием (C. Cannon, 2004).

Противовоспалительными свойствами обладают также фибраты, которые являются агонистами рецепторов PPAR. Это ядерные рецепторы, регулирующие экспрессию

различных генов; в частности, PPAR α влияет на метаболизм липидов. Воздействие фибратов на PPAR проявляется противовоспалительными эффектами — уменьшением экспрессии ФНО α , ИЛ-6, С-реактивного белка, матриксных металлопротеаз в артериальной стенке.

В экспериментальных исследованиях было установлено, что использование моноклональных антител (инфликсимаба) при ревматоидном артрите приводит к уменьшению эндотелиальной дисфункции. В клинической практике применение моноклональных антител при этом заболевании широко распространения не получило.

Подготовила **Наталья Мищенко**



Кардіологія • Новини

Статины в первичной профилактике сердечно-сосудистых событий у женщин с повышенным уровнем вЧСРБ или дислипидемией



Результаты применения статинов у женщин без подтвержденной ишемической болезни сердца (ИБС) на сегодняшний день являются противоречивыми. В связи с этим были проанализированы данные исследования JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) и метаанализа других исследований, посвященных этой проблеме.

В исследовании JUPITER приняли участие 6801 женщина в возрасте ≥ 60 лет и 11 001 — в возрасте ≥ 50 лет, у которых уровень С-реактивного белка определялся высокочувствительным методом (вЧСРБ) и составлял ≥ 2 мг/л, липопротеидов высокой плотности — < 130 мг/дл. Пациенток рандомизировали в группы применения розувастатина

и плацебо. В метаанализ были включены рандомизированные плацебо-контролируемые исследования по изучению эффективности статинов в первичной профилактике ИБС у женщин с акцентом на гендерспецифические конечные точки. Популяция исследований составила 20 147 пациентов (> 276 кардиоваскулярных событий, средний возраст — 63-69 лет). В исследовании JUPITER риск развития сердечно-сосудистых событий у женщин, принимавших розувастатин или плацебо, составил соответственно 0,57% и 1,04% в год, что было существенно ниже, чем у мужчин (0,88% и 1,54%). Однако относительное снижение риска при лечении исследуемым статином оказалось сопоставимым у представителей обоих полов (у женщин относительный риск (ОР) составил 0,54, $p=0,002$, у мужчин ОР=0,58, $p<0,001$). У женщин отмечено достоверное уменьшение риска реваскуляризации/нестабильной стенокардии, в то время как снижение других составляющих первичной конечной точки не было достоверным. По данным метаанализа результатов первичной профилактики у 13 154 женщин (240 кардиоваскулярных событий; 216 смертей), выявили достоверное снижение риска развития сердечно-сосудистых событий на треть при

применении статинов (ОР=0,63, 95% ДИ 0,49-0,82, $p<0,001$). Также отмечено незначительное снижение общей смертности, которое, однако, не достигло уровня статистической достоверности (ОР=0,78, $p=0,21$).

Таким образом, результаты исследования JUPITER свидетельствуют о сопоставимом снижении ОР кардиоваскулярных событий у мужчин и женщин при их первичной профилактике статинами, что также было подтверждено данными метаанализа исследований по первичной профилактике.

Mora S. et al. *Circulation*. 2010; 121: 1069-1077

Прием статинов и риск развития сахарного диабета

В исследованиях, посвященных изучению статинов, получены противоречивые данные о риске развития сахарного диабета (СД) при применении препаратов этой группы. Для решения данного вопроса был проведен метаанализ опубликованных и неопубликованных исследований по этой теме. В него вошли 13 рандомизированных исследований, проведенных с 1994 по 2009 год и включавших не менее 1000 пациентов, с продолжительностью

наблюдения свыше 1 года. Из анализа исключили исследования с участием пациентов после трансплантации органов или на гемодиализе. Из 91 140 больных, вошедших в метаанализ, у 4278 человек (2226 принимали статины, 2052 — группа контроля) за время наблюдения (в среднем 4 года) развился СД. Терапия статинами ассоциировалась с 9% повышением риска развития СД (95 ДИ 1,02-1,17). При проведении метарегрессионного анализа обнаружили, что связь между развитием СД и приемом статинов сильнее в исследованиях с участием пациентов старшего возраста. Выяснили, что из 225 пациентов, в течение четырех лет получавших статины, лишь у одного развился СД (95% ДИ 150-852).

Авторы пришли к выводу, что прием статинов может повысить риск развития СД, однако польза от снижения кардиоваскулярного риска при применении препаратов этой группы значительно превышает указанный риск. Таким образом, по результатам этого метаанализа рекомендовано не менять существующую клиническую практику применения статинов.

Sattar N. et al. *Lancet*. 2010 Feb 27; 375 (9716): 735-42