

Сложные и нерешенные вопросы терапии статинами  
полиморбидного пациента с ишемической болезнью сердца

# **ИБС и ревматоидный артрит: статины как противовоспалительные препараты**

**Ребров А.П., Никитина Н.М.**

Москва, 28.09.2018 г.

# Информация о потенциальном конфликте интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в докладе

«ИБС и ревматоидный артрит:  
статины как противовоспалительные препараты»

# PubMed (август, 2018)

## <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

### Число публикаций:

Ревматоидный артрит – 138 557

Терапия статинами – 32 845

Статины и ревматоидный артрит – **249**



PubMed.gov  
US National Library of Medicine  
National Institutes of Health

statin and rheumatoid arthritis

Format: Summary - Sort by: Most Recent - Per page: 20 -

Best matches for statin and rheumatoid arthritis:  
[Open-label tofacitinib and double-blind atorvastatin in rheumatoid arthritis patients: a randomised study.](#)  
McInnes IB et al. *Ann Rheum Dis.* (2014)  
[Impact of statin use on lipid levels in statin-naïve patients with rheumatoid arthritis versus non-rheumatoid arthritis subjects: results from a population-based study.](#)  
Myasoedova E et al. *Arthritis Care Res (Hoboken).* (2013)  
[Do statins reduce the cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis?](#)  
Danninger K et al. *Int J Rheum Dis.* (2014)

Switch to our new best match sort order

Search results  
Items: 241 to 249 of 249

С 2002 года проблема назначения статинов при ревматических заболеваниях, противовоспалительный аспект действия статинов рассматривается в мировой литературе.



PubMed.gov  
US National Library of Medicine  
National Institutes of Health

Advanced

Format: Abstract -

[J Rheumatol.](#) 2002 Sep;29(9):2024-6.

**Antiinflammatory effect of simvastatin in patients with rheumatoid arthritis.**

[Kanda H, \[Hamasaki K, \\[Kubo K, \\\[Tateishi S, \\\\[Yonezumi A, \\\\\[Kanda Y, \\\\\\[Yamamoto K, \\\\\\\[Mimura T.\\\\\\\]\\\\\\\(#\\\\\\\)\\\\\\]\\\\\\(#\\\\\\)\\\\\]\\\\\(#\\\\\)\\\\]\\\\(#\\\\)\\\]\\\(#\\\)\\]\\(#\\)\]\(#\)](#)

### CONCISE REPORT

Can intervention modify adverse lifestyle variables in a rheumatoid population? Results of a pilot study

M-M Gordon, E A Thomson, R Madhok, H A Capell

Ann Rheum Dis 2002;61:66-69

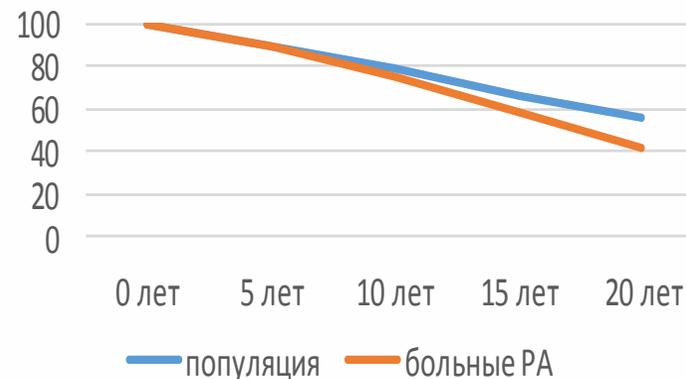
## Три аспекта проблемы

1. Ревматоидный артрит и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.
2. Терапия статинами больных ревматоидным артритом.
3. Противовоспалительный эффект статинов у больных ревматоидным артритом.

# Сердечно–сосудистая заболеваемость и смертность больных с ревматоидным артритом

Выживаемость больных РА ниже  
по сравнению с ожидаемой  
выживаемостью в общей  
популяции

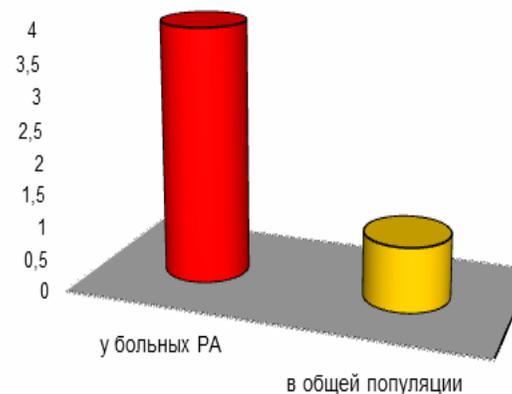
Gabriel S.E., Crowson C.S., Kremers H.M. et al. Arthritis Rheum. 2003;48 (1):56



Частота сердечно-сосудистых  
событий у больных РА в 3,96 раза  
выше, чем в популяции

I.D. del Rincon, K.Williams, M.P. Stern et al. Arthritis Rheum. 2001;44  
(12):2737-2745.

Gabriel S.E., Crowson C.S., Kremers H.M. et al. Arthritis Rheum. 2003;48  
(1):56



# Сердечно–сосудистая заболеваемость и смертность больных с ревматоидным артритом

*J Chin Med Assoc.* 2018 May 31. pii: S1726-4901(18)30119-9. doi: 10.1016/j.jcma.2018.03.009. [Epub ahead of print]

**The effect of rheumatoid arthritis on the risk of cerebrovascular disease and coronary artery disease in young adults.**

*Chen YR<sup>1</sup>, Hsieh FI<sup>1</sup>, Chang CC<sup>2</sup>, Chi NF<sup>3</sup>, Wu HC<sup>1</sup>, Chiou HY<sup>4</sup>.*

Наличие РА повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний у молодых людей, особенно у лиц с риском ишемического инсульта (скорректированный ОР, 3,48, ДИ 95% 2,16-5,61).

Даже без сопутствующей патологии у пациентов с РА риск сердечно-сосудистых заболеваний в 2,35 раза больше, чем у пациентов без РА.

Самый высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с РА и гипертонией (ОР, 9,08, 95% ДИ, 7,22-11,41) по сравнению с пациентами без РА и гипертонии.

# Ревматоидный артрит и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний

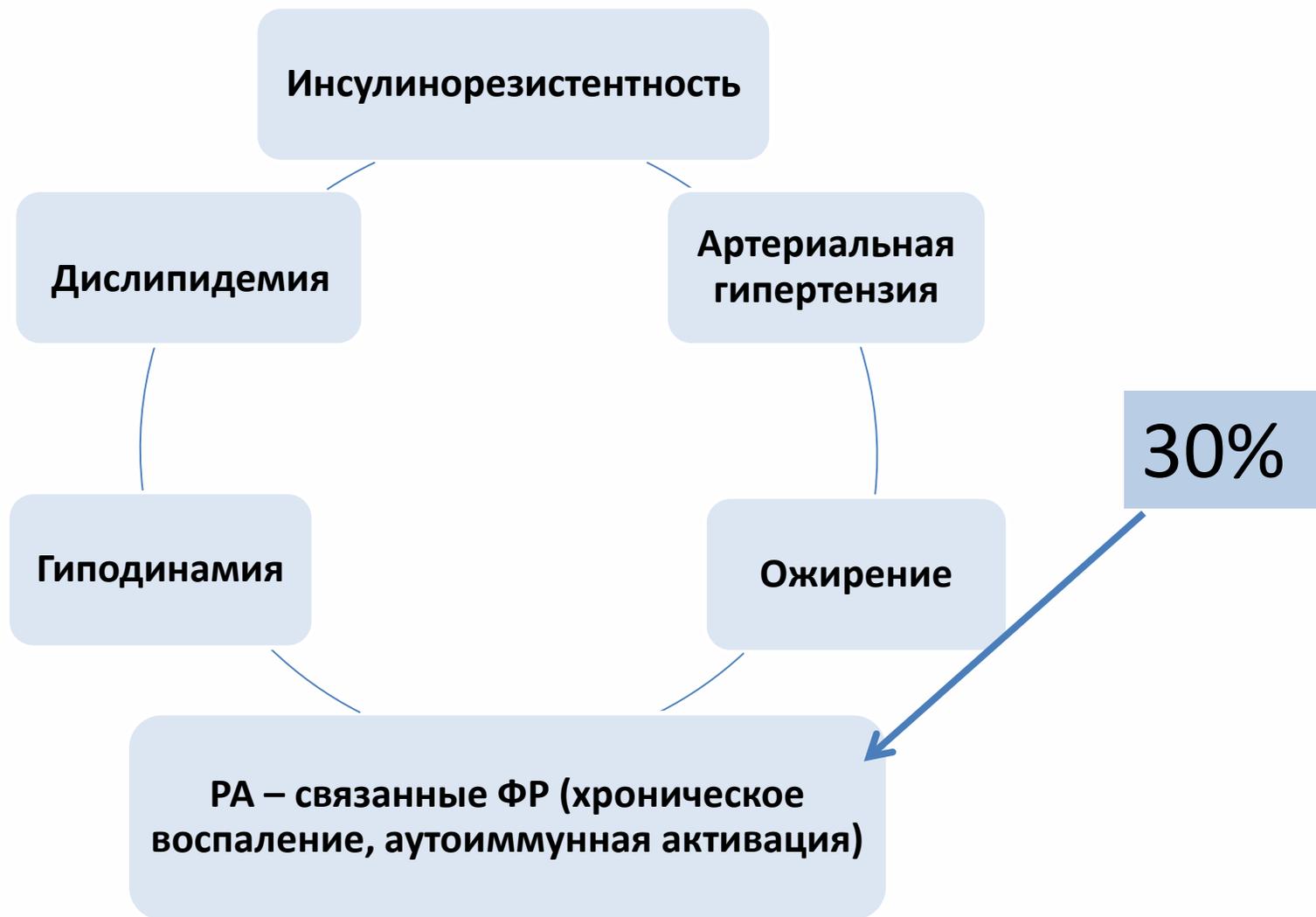
*Ann Rheum Dis.* 2017 Jan;76(1):17-28. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209775. Epub 2016 Oct 3.

## **EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update.**

Agca R<sup>1</sup>, Heslinga SC<sup>1</sup>, Rollefstad S<sup>2</sup>, Heslinga M<sup>1</sup>, McInnes IB<sup>3</sup>, Peters MJ<sup>4</sup>, Kvien TK<sup>5</sup>, Dougados M<sup>6</sup>, Radner H<sup>7</sup>, Atzeni F<sup>8</sup>, Primdahl J<sup>9,10,11</sup>, Södergren A<sup>12</sup>, Wallberg-Jonsson S<sup>12</sup>, van Rompay J<sup>13</sup>, Zabalan C<sup>14</sup>, Pedersen TR<sup>15</sup>, Jacobsson L<sup>16,17</sup>, de Vlam K<sup>18</sup>, Gonzalez-Gay MA<sup>19</sup>, Semb AG<sup>2</sup>, Kitas GD<sup>20</sup>, Smulders YM<sup>4</sup>, Szekanecz Z<sup>21</sup>, Sattar N<sup>22</sup>, Symmons DP<sup>23</sup>, Nurmohamed MT<sup>24</sup>.

Ревматоидный артрит (РА) является аутоиммунным воспалительным заболеванием, связанным с избыточной сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью.

# Факторы кардиоваскулярного риска у больных ревматоидным артритом



# Факторы кардиоваскулярного риска у больных ревматоидным артритом

*Rheumatol Int.* 2018 Jul;38(7):1207-1215. doi: 10.1007/s00296-018-4053-x. Epub 2018 May 17.

**Cardiovascular system changes in rheumatoid arthritis patients with continued low disease activity.**

Biskup M<sup>1</sup>, Biskup W<sup>1</sup>, Majdan M<sup>2</sup>, Targońska-Stepniak B<sup>3</sup>.

**Изменения сердечно-сосудистой системы у пациентов с ревматоидным артритом с продолжающейся низкой активностью заболевания.**

РА с продолжающейся низкой активностью заболевания ассоциируется с прогрессированием атеросклероза и развитием и сердечной дисфункции (сердечной недостаточностью).

Установлены сильные связи между состоянием сердечно-сосудистой системы и возрастом пациентов, продолжительностью заболевания.

Ухудшение параметров сердечно-сосудистой системы связано с более высокими значениями DAS28, СОЭ, титром РФ, количеством эрозий.

# Ревматоидный артрит и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике

*Ann Rheum Dis.* 2014 Jul;73(7):1284-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204792. Epub 2014 Mar 7.

**Cardiovascular disease assessment in rheumatoid arthritis: a guide to translating knowledge of cardiovascular risk into clinical practice.**

Semb AG<sup>1</sup>, Rollefstad S<sup>1</sup>, van Riel P<sup>2</sup>, Kitas GD<sup>3</sup>, Matteson EL<sup>4</sup>, Gabriel SE<sup>4</sup>.

**Cardiovascular risk management in rheumatoid arthritis patients still suboptimal: the Implementation of Cardiovascular Risk Management in Rheumatoid Arthritis project.**

van den Oever IAM<sup>1</sup>, Heslinga M<sup>1</sup>, Griep EN<sup>2</sup>, Griep-Wentink HRM<sup>2</sup>, Schotsman R<sup>3</sup>, Cambach W<sup>4</sup>, Dijkmans BAC<sup>5</sup>, Smulders YM<sup>5</sup>, Lems WF<sup>1,6</sup>, Boers M<sup>1,6</sup>, Voskuyl AE<sup>7</sup>, Peters MJL<sup>5</sup>, van Schaardenburg D<sup>1,7</sup>, Nurmohamed MT<sup>1,6</sup>.

*Int J Cardiol.* 2018 Jul 2. pii: S0167-5273(18)31132-X. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.06.111. [Epub ahead of print]

**Guideline recommended treatment to targets of cardiovascular risk is inadequate in patients with inflammatory joint diseases.**

Ikdahl E<sup>1</sup>, Wibetoe G<sup>2</sup>, Rollefstad S<sup>2</sup>, Salberg A<sup>3</sup>, Bergsmark K<sup>4</sup>, Kvien TK<sup>4</sup>, Olsen IC<sup>4</sup>, Soldal DM<sup>5</sup>, Bakland G<sup>6</sup>, Lexberg Å<sup>7</sup>, Fevang BTS<sup>8</sup>, Gulseth HC<sup>9</sup>, Haugeberg G<sup>10</sup>, Semb AG<sup>2</sup>.

*Rheumatology (Oxford).* 2018 Jun 27. doi: 10.1093/rheumatology/key164. [Epub ahead of print]

**Quality of care for cardiovascular disease prevention in rheumatoid arthritis: compliance with hyperlipidemia screening guidelines.**

Schmidt TJ<sup>1,2</sup>, Aviña-Zubieta JA<sup>2,3</sup>, Sayre EC<sup>2</sup>, Abrahamowicz M<sup>4</sup>, Esdaile JM<sup>2,3</sup>, Lacaille D<sup>2,3</sup>.

**В клинической практике имеется недоучет повышенного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с РА, не в полной мере используются существующие подходы к ведению пациентов с факторами риска, атеросклерозом, ИБС.**

# Терапия статинами больных ревматоидным артритом

*Ann Rheum Dis*. 2014 Jul;73(7):1284-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204792. Epub 2014 Mar 7.

## **Cardiovascular disease assessment in rheumatoid arthritis: a guide to translating knowledge of cardiovascular risk into clinical practice.**

Semb AG<sup>1</sup>, Rollefstad S<sup>1</sup>, van Riel P<sup>2</sup>, Kitas GD<sup>3</sup>, Matteson EL<sup>4</sup>, Gabriel SE<sup>4</sup>.

*Rheumatology (Oxford)*. 2017 Sep 1;56(9):1472-1478. doi: 10.1093/rheumatology/kew497.

## **Cardiovascular risk management in rheumatoid arthritis patients still suboptimal: the Implementation of Cardiovascular Risk Management in Rheumatoid Arthritis project.**

van den Oever IAM<sup>1</sup>, Heslinga M<sup>1</sup>, Griep EN<sup>2</sup>, Griep-Wentink HRM<sup>2</sup>, Schotsman R<sup>3</sup>, Cambach W<sup>4</sup>, Dijkmans BAC<sup>5</sup>, Smulders YM<sup>5</sup>, Lems WF<sup>1,6</sup>, Boers M<sup>1,6</sup>, Voskuyl AE<sup>7</sup>, Peters MJL<sup>5</sup>, van Schaardenburg D<sup>1,7</sup>, Nurmohamed MT<sup>1,6</sup>.

*Int J Cardiol*. 2018 Jul 2. pii: S0167-5273(18)31132-X. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.06.111. [Epub ahead of print]

## **Guideline recommended treatment to targets of cardiovascular risk is inadequate in patients with inflammatory joint diseases.**

Ikdahl E<sup>1</sup>, Wibetoe G<sup>2</sup>, Rollefstad S<sup>2</sup>, Salberg A<sup>3</sup>, Bergsmark K<sup>4</sup>, Kvien TK<sup>4</sup>, Olsen IC<sup>4</sup>, Soldal DM<sup>5</sup>, Bakland G<sup>6</sup>, Lexberg Å<sup>7</sup>, Fevang BTS<sup>8</sup>, Gulseth HC<sup>9</sup>, Haugeberg G<sup>10</sup>, Semb AG<sup>2</sup>.

**Пациентам с РА статины назначаются существенно реже и в меньших дозировках, чем больным без РА, а пациенты с РА часто и быстро прекращают терапию статинами из-за опасений нежелательных явлений.**

# Повышенная 30-дневная и одногодичная летальность и низкая частота постинфарктных коронарных реваскуляризаций у пациентов с аутоиммунными ревматическими болезнями patients with autoimmune rheumatic disease

Sharon Van Doornum, <sup>✉</sup> Megan Bohensky, Mark A Tacey, Caroline A Brand, Vijaya Sundararajan, and Ian P Wicks

## 30-дневная летальность, сердечно-сосудистая

Аутоиммунные ревматические болезни

Ревматоидный артрит

СКВ

Псориатический артрит

Анкилозирующий спондилит

Спондилоартриты

Системная склеродермия

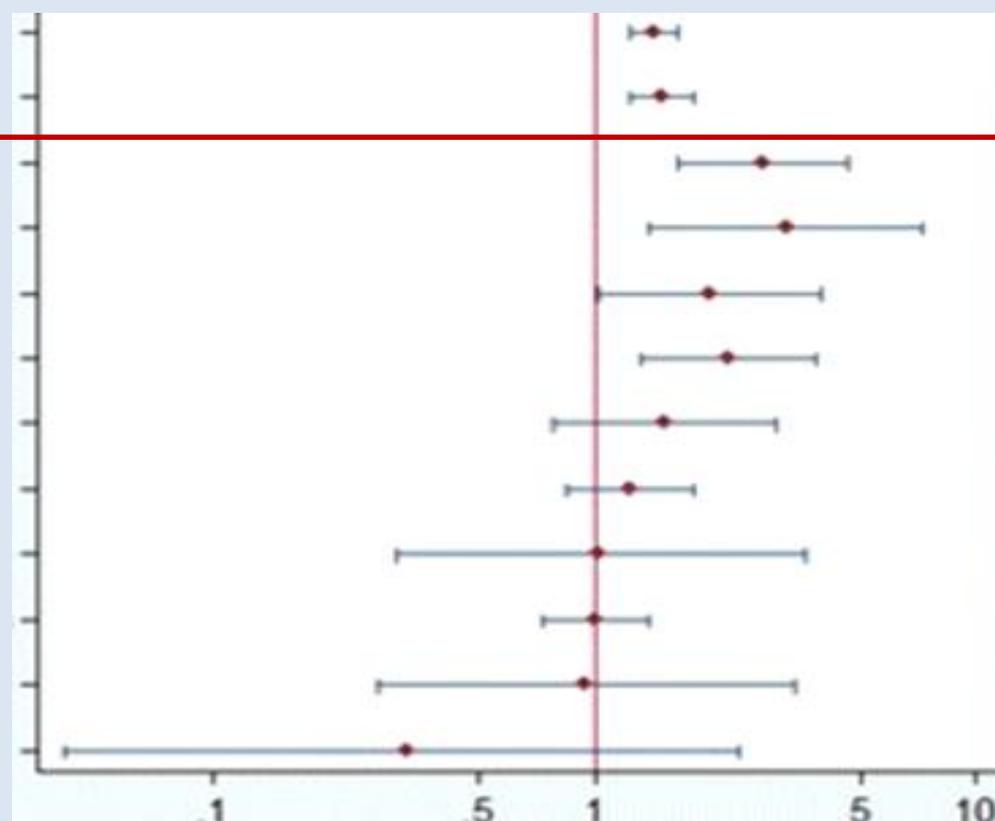
Системные некротизирующие васкулиты

См. Шергена

Ревматическая полимиалгия

Смешанное заболевание соединительной ткани

Дермато/полимиозит



OR (95% ДИ)

# Повышенная 30-дневная и одногодичная летальность и низкая частота постынфарктных коронарных реваскуляризаций у пациентов с аутоиммунными ревматическими болезнями

## patients with autoimmune rheumatic disease

Sharon Van Doornum, <sup>✉</sup> Megan Bohensky, Mark A Tacey, Caroline A Brand, Vijaya Sundararajan, and Ian P Wicks

### 12-месячная летальность, сердечно-сосудистая



# Терапия статинами больных ревматоидным артритом – что известно

*Front Med (Lausanne)*, 2018 Feb 8;5:24. doi: 10.3389/fmed.2018.00024. eCollection 2018.

**The Role of Statins in Disease Modification and Cardiovascular Risk in Rheumatoid Arthritis.**

[Soulaïdopoulos S](#)<sup>1</sup>, [Nikiphorou E](#)<sup>2,3</sup>, [Dimitroulas T](#)<sup>1</sup>, [Kitas GD](#)<sup>4,5</sup>.

Лечение статинами больных РА по эффективности не уступает как по достижению гиполипидемических целей, так и по управлению рисками сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с общей популяцией.

Статины снижают риск сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с РА, из-за снижения уровня липидов, а также ангиопротективного, антиокислительного и противовоспалительного действия.

## Do statins reduce the cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis?

Danninger K, Hoppe UC, Pieringer H.

Снижают ли статины риск развития кардиоваскулярных заболеваний и смертности у больных ревматоидным артритом?

Систематический обзор (Pub Med, 4 исследования, 4896 пациента)

1. Использование статинов ассоциируется с уменьшением числа сердечно-сосудистых событий и смертности у пациентов РА без ССЗ в анамнезе (первичная профилактика).
2. У больных РА с перенесенным ИМ в анамнезе не было различий между РА и не-РА пациентами, получающими аторвастатин 80 мг или симвастатин 20-40 мг в сутки. Лечение аторвастатином 80 мг снижает риск ССЗ по сравнению с пациентами, не получающими статины.
3. Прекращение лечение статинами у больных РА ассоциировалось с повышением риска ИМ и сердечно-сосудистой смертности.
4. Миалгии, диарея, боли в животе, тошнота несколько чаще наблюдались у больных РА, чем в контроле.

## **Predictive Value of Arterial Stiffness and Subclinical Carotid Atherosclerosis for Cardiovascular Disease in Patients with Rheumatoid Arthritis.**

Ikdahl E<sup>1</sup>, Rollefstad S<sup>2</sup>, Wibetoe G<sup>2</sup>, Olsen IC<sup>2</sup>, Berg IJ<sup>2</sup>, Hisdal J<sup>2</sup>, Uhlig T<sup>2</sup>, Haugeberg G<sup>2</sup>, Kvien TK<sup>2</sup>, Provan SA<sup>2</sup>, Semb AG<sup>2</sup>.

Артериальная жесткость и субклинический атеросклероз сонных артерий – предикторы кардиоваскулярных заболеваний у больных РА

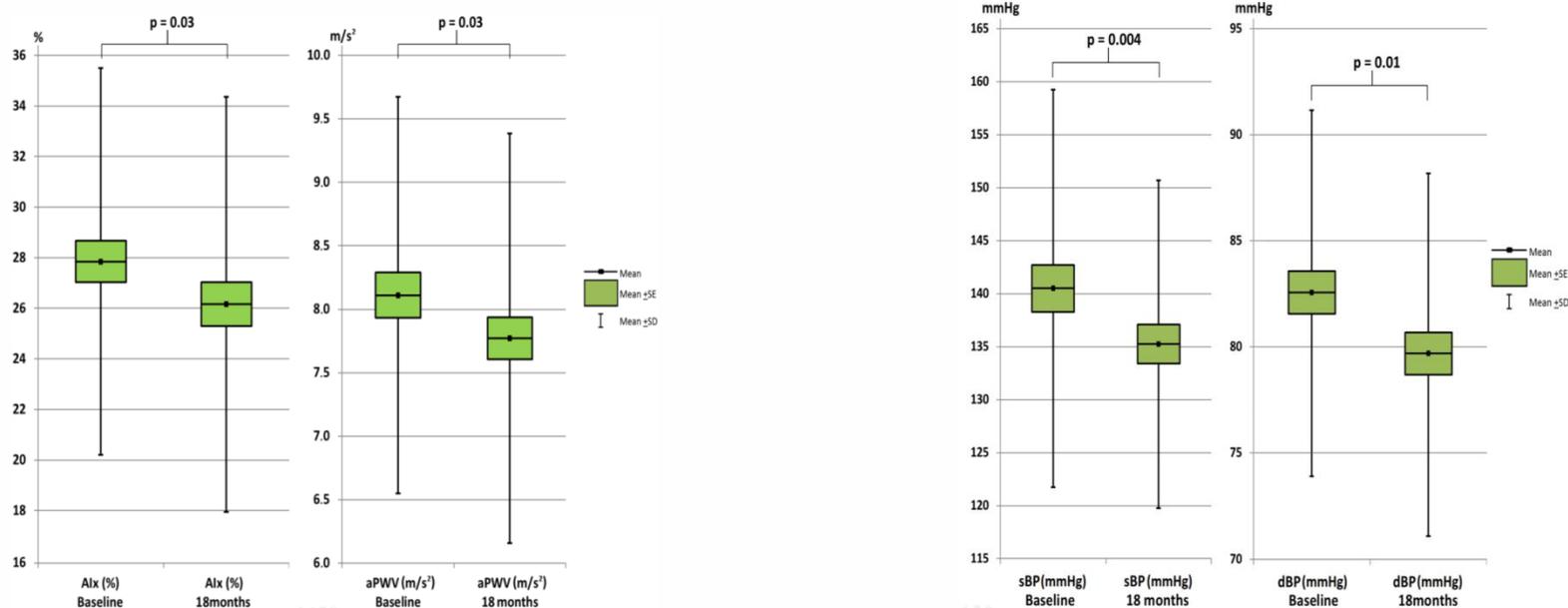
**Скорость пульсовой волны в аорте и индекс аугментации - независимые предикторы основных кардиоваскулярных событий у больных РА.**

# Терапия статинами больных ревматоидным артритом

PLoS One. 2016 Apr 19;11(4):e0153440. doi: 10.1371/journal.pone.0153440. eCollection 2016.

## Sustained Improvement of Arterial Stiffness and Blood Pressure after Long-Term Rosuvastatin Treatment in Patients with Inflammatory Joint Diseases: Results from the RORA-AS Study.

Ikdahl E<sup>1</sup>, Rollefstad S<sup>1</sup>, Hisdal J<sup>2</sup>, Olsen IC<sup>3</sup>, Pedersen TR<sup>4,5</sup>, Kvien TK<sup>3</sup>, Semb AG<sup>1</sup>.



**Длительное интенсивное снижение липидов розувастатином улучшило артериальную жесткость и вызвало клинически значимое снижение АД у пациентов с РА**

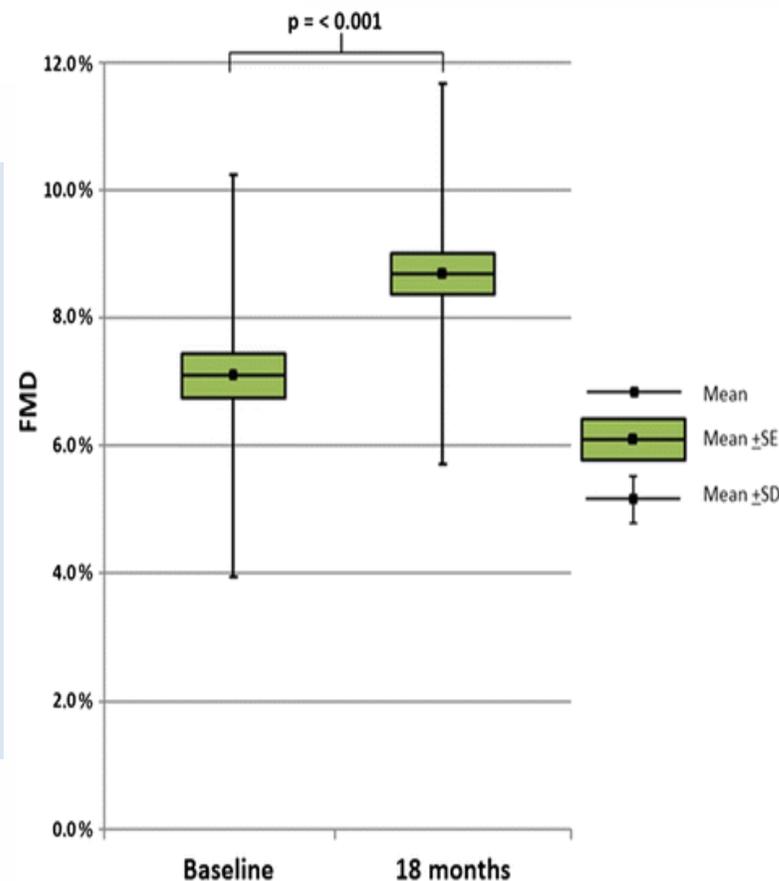
# Терапия статинами больных ревматоидным артритом

*Arthritis Res Ther.* 2015 Oct 8;17:279. doi: 10.1186/s13075-015-0795-y.

**Rosuvastatin improves endothelial function in patients with inflammatory joint diseases, longitudinal associations with atherosclerosis and arteriosclerosis: results from the RORA-AS statin intervention study.**

Ik Dahl E<sup>1</sup>, Hisdal J<sup>2</sup>, Rollefstad S<sup>3</sup>, Olsen IC<sup>4</sup>, Kvien TK<sup>5</sup>, Pedersen TR<sup>6,7</sup>, Semb AG<sup>8</sup>.

**Эндотелиальная функция значительно улучшалась у пациентов с РА и с установленным атеросклерозом, получающих долгосрочную липидоснижающую терапию розувастатином. Улучшение эндотелиальной функции коррелировало с понижением артериальной жесткости и уменьшением скорости пульсовой волны.**



# Терапия статинами больных ревматоидным артритом

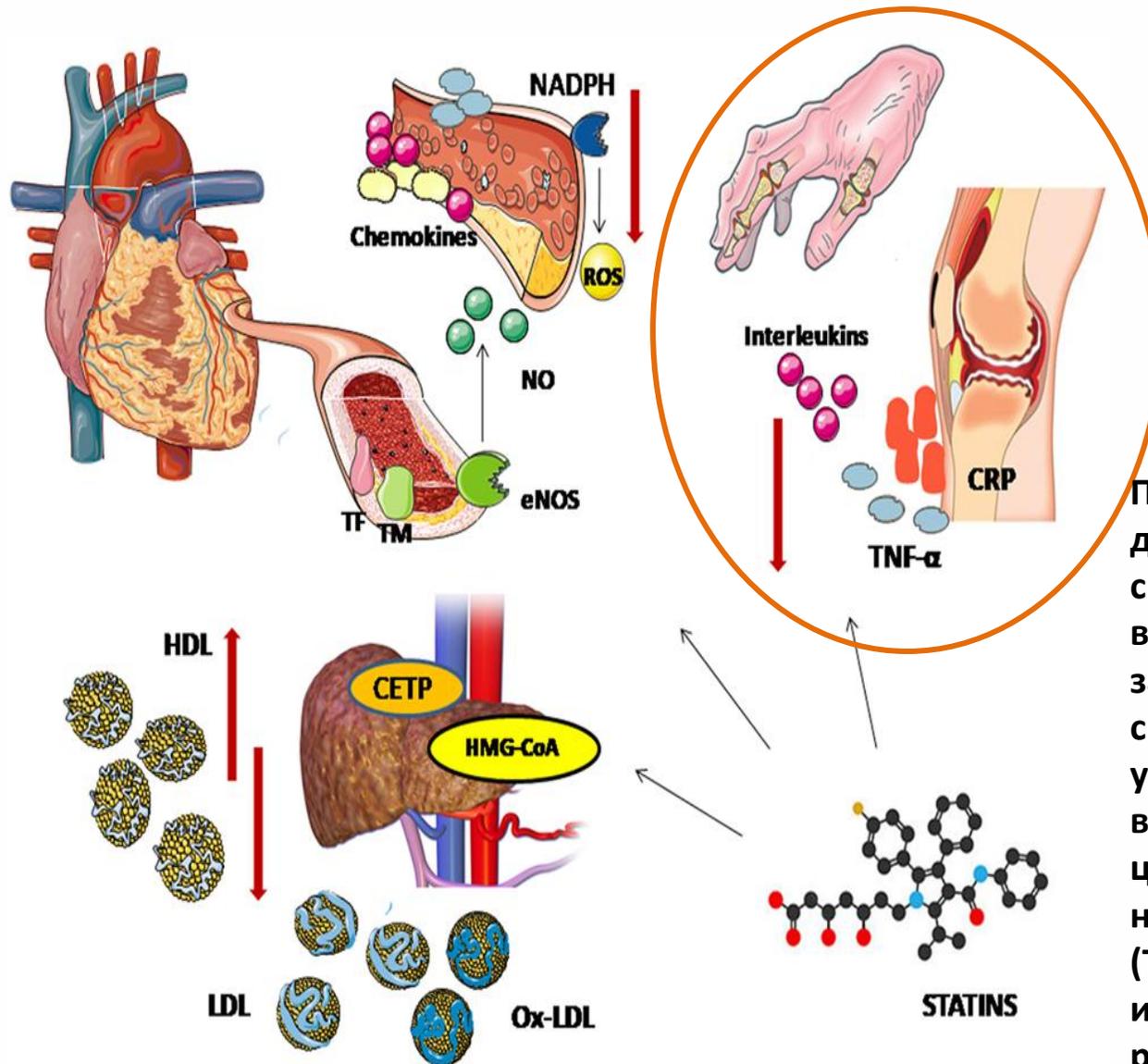
*Arthritis Rheumatol.* 2015 Jul;67(7):1718-28. doi: 10.1002/art.39114.

## **Rosuvastatin-Induced Carotid Plaque Regression in Patients With Inflammatory Joint Diseases: The Rosuvastatin in Rheumatoid Arthritis, Ankylosing Spondylitis and Other Inflammatory Joint Diseases Study.**

Rollestad S<sup>1</sup>, Ikdahl E<sup>1</sup>, Hisdal J<sup>2</sup>, Olsen IC<sup>1</sup>, Holme I<sup>3</sup>, Hammer HB<sup>1</sup>, Smerud KT<sup>4</sup>, Kitas GD<sup>5</sup>, Pedersen TR<sup>6</sup>, Kvien TK<sup>1</sup>, Semb AG<sup>1</sup>.

Интенсивное снижение уровня липидов розувастатином вызвало атеросклеротическую регрессию и значительно снизило уровень холестерина ЛПНП у пациентов с воспалительными заболеваниями суставов.

# Плейотропные эффекты статинов



Положительное действие статинов на системные воспалительные заболевания - способность уменьшать выработку воспалительных цитокинов: фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), интерлейкины и С-реактивный белок.

## Ассоциируется ли высокодозовая терапия статинами со снижением риска развития РА?

Великобритания, 1997-2009 гг.

Случай – контроль, 528 645 пациентов.

Оценка относительного риска развития РА.

В 1357 случаях развился РА, в среднем через 3,3 года  
(показатель заболеваемости РА – 7,9 на 10 тыс. человеко-лет).

**Заболеваемость РА ниже при интенсивном применении статинов  
(ОШ 0,77 [95% ДИ 0,63-0,95])**

**Высокодозовое лечение статинами по сравнению с применением низких доз связано с уменьшением риска развития РА.**

# Противовоспалительный эффект статинов у больных ревматоидным артритом

[J Clin Diagn Res](#). 2016 May;10(5):OC32-6. doi: 10.7860/JCDR/2016/16538.7814. Epub 2016 May 1.

## Effect of Atorvastatin on the Disease Activity and Severity of Rheumatoid Arthritis: Double-Blind Randomized Controlled Trial.

[Mowla K<sup>1</sup>](#), [Rajai E<sup>1</sup>](#), [Ghorbani A<sup>2</sup>](#), [Dargahi-Malamir M<sup>3</sup>](#), [Bahadoram M<sup>4</sup>](#), [Mohammadi S<sup>5</sup>](#).

Author information

Аторвастатин может подавлять активность РА и воспалительные факторы у пациентов с РА.

[Inflamm Res](#). 2014 Apr;63(4):309-15. doi: 10.1007/s00011-013-0702-4. Epub 2014 Jan 14.

## Simvastatin inhibits cytokines in a dose response in patients with rheumatoid arthritis.

[Pereira MC<sup>1</sup>](#), [Cardoso PR](#), [Da Rocha LF Jr](#), [Rêgo MJ](#), [Gonçalves SM](#), [Santos FA](#), [Galdino-Pitta MR](#), [Dantas AT](#), [Duarte ÂL](#), [Pitta MG](#).

Влияние симвастатина на снижение уровней провоспалительных цитокинов является дозозависимым.

# Противовоспалительный эффект статинов у больных ревматоидным артритом

Front Med (Lausanne). 2018 Feb 8;5:24. doi: 10.3389/fmed.2018.00024. eCollection 2018.

**The Role of Statins in Disease Modification and Cardiovascular Risk in Rheumatoid Arthritis.**

Soulaidopoulos S<sup>1</sup>, Nikiphorou E<sup>2,3</sup>, Dimitroulas T<sup>1</sup>, Kitas GD<sup>4,5</sup>.

**Большинство наблюдений, касающихся противовоспалительных эффектов статинов, были сделаны в популяциях пациентов, уже получающих множество противовоспалительных препаратов, поэтому любое воздействие на системное воспаление нельзя отнести исключительно к эффекту статинов.**

**Некоторые данные указывают на потенциальный противовоспалительный эффект статинов при РА, этот «дополнительный» эффект не был точно определен количественно, и его клиническое значение (в контексте полноценного ревматического воспаления) остается неопределенным.**

**Отсутствие значительных нежелательных явлений у пациентов с РА, получающих несколько других потенциально гепатотоксических препаратов, обнадеживает, и их значительный клинический эффект при снижении сердечно-сосудистого риска делает их привлекательным выбором у подходящих пациентов.**

*Благодарю за внимание!*

