

ПРИМЕНЕНИЕ АТОРВАСТАТИНА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Шолкова М. В., Доценко Э. А., Ходосовская Е. В., Картун Л. В.

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Хроническая обструктивная болезнь легких (далее — ХОБЛ) имеет высокую коморбидность с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в частности, атеросклеротической природы. Применяемые для лечения дислипидемий статины обладают плеiotропными эффектами, потенциально полезными для пациентов с ХОБЛ. Цель исследования — оценка плеiotропных эффектов аторвастатина у пациентов с сочетанием гиперлипидемии и ХОБЛ. В исследование вошли 33 пациента с ХОБЛ в сочетании с дислипидемией, которые были случайным образом разделены на две группы: 23 пациента получали в дополнение к стандартной терапии ХОБЛ аторвастатин в дозе 20 мг/сут на протяжении 24 недель; 10 пациентов получали только стандартную терапию ХОБЛ. У пациентов, принимавших аторвастатин, по сравнению с пациентами группы сравнения, выявлено улучшение объема форсированного выдоха за первую секунду (далее — ОФВ₁) с $1,51 \pm 0,7$ до $1,88 \pm 0,7$ л, $p = 0,026$, улучшение эндотелиальной функции (рост эндотелий-зависимой вазодилатации с $5,7 [2,3-12,2]$ до $15,5 \% [12,2-17,4]$ ($p = 0,028$)).

Ключевые слова: аторвастатин, гиперлипидемия, хроническая обструктивная болезнь легких.

Введение. ХОБЛ в последние десятилетия приобрела характер эпидемии и стала одной из ведущих мировых причин заболеваемости и смертности. В развитых странах с высокой распространен-

ностью курения хронические обструктивные заболевания легких ответственны примерно за 7 % смертей [1]. Вследствие высокой коморбидности с сердечно-сосудистыми заболеваниями большая часть пациентов с легким и средней тяжести течением ХОБЛ погибают не от дыхательной недостаточности, а от сердечно-сосудистой патологии [2]. Для лечения заболеваний, связанных с атеросклерозом, широко применяются статины (ингибиторы гамма-метил-глутарил-КоА-редуктазы). Плейотропные эффекты этих средств обладают противовоспалительными, иммуномодулирующими, антиоксидантными свойствами, оказывают влияние на эндотелиальную функцию, модификацию структуры сосудистой стенки и др. [3], которые могут быть потенциально полезными для пациентов с ХОБЛ.

Цель работы — оценка плейотропных эффектов аторвастатина у пациентов с сочетанием гиперлипидемии и ХОБЛ.

Материалы и методы. В исследование были включены пациенты с верифицированным диагнозом ХОБЛ [4] не ранее чем через 2 недели после обострения заболевания в сочетании с гиперлипидемией.

Критерии включения: возраст пациентов — 40–65 лет, хроническая обструктивная болезнь легких 1–3 стадия (клиническая группа A–D) [4], дислипидемия и сердечно-сосудистый риск по шкале SCORE более 1 %, согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: возраст до 40 или старше 65 лет, выявленная или подозреваемая гиперчувствительность к лекарственным средствам группы статинов, хроническая сердечная недостаточность выше III класса по классификации NYHA, хроническая болезнь почек 4-й стадии и выше, острая и хроническая печеночная недостаточность, прием лекарственных групп статинов на протяжении последнего месяца перед исследованием, сахарный диабет в стадии клинико-метаболической декомпенсации, острые и хронические лейкозы, анемия тяжелой степени, острые формы ишемической болезни сердца протяжением последних 6 мес. до исследования, иммуносупрессивная терапия.

Исследование проводилось на базе учреждения здравоохранения «б-я городская клиническая больница» г. Минска после одобрения этического комитета клиники. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие.

Все пациенты получали стандартное лечение ХОБЛ, включавшее ингаляционные β_2 -агонисты, М-холиноблокаторы, глюкокортикостероиды или их комбинации. В зависимости от назначения аторвастатина пациенты случайным образом были разделены на две группы. В группе 1 (группа вмешательства) в дополнение к стандартной терапии назначался аторвастатин в дозе 20 мг/сут (производство РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь). В группе 2 (группа сравнения) пациенты получали только стандартное лечение ХОБЛ.

Наблюдение за пациентами велось на протяжении 24 недель (исходно — визит 1, через 24 недели — визит 2). Пациентам проводилось общеклиническое обследование, тест 6-минутной ходьбы, спирография (спирограф «МАС-1», Республика Беларусь), для бронходилатационной пробы (далее — БП) использовался препарат «Беротек Н» (Германия). Всем пациентам выполнялось дуплексное ультразвуковое исследование сонных и плечевых артерий на аппарате «General Electric Vivid Q» (США) с помощью линейного датчика с частотой 4–13 МГц. Определялась толщина комплекса «интима-медиа» общей сонной артерии (далее — КИМ) и эндотелий-зависимая вазодилатация (далее — ЭЗВД) плечевой артерии. Проба с ЭЗВД плечевой артерии проводилась по методике Celermayer et al. [5]. Толщина КИМ сонной артерии 0,8–0,9 мм расценивалась как нормальная, 1,0–1,3 мм — утолщение, 1,4 мм и более — как формирование атеросклеротической бляшки. За нормальную ЭЗВД принимали показатели прироста диаметра плечевой артерии на 10 % от исходного. Эндотелий-зависимая вазодилатация менее 10 % и вазоконстрикция расценивались как признаки эндотелиальной дисфункции. У всех пациентов натошак измерялся уровень общего холестерина (далее — ОХ), холестерина липопротеидов высокой плотности (далее — ЛПВП), триглицеридов (далее — ТГ), уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (далее — ЛПНП) рассчитывался по формуле Фридвальда. Биохимические исследования проводились на полуавтоматическом анализаторе «Сlima MC -15» (Испания) с использованием стандартных биохимических наборов.

Статистическая обработка проводилась при помощи программы Statistica 10. Для оценки характера распределения в совокупности по выборочным данным использовался тест Колмогорова–Смирнова. Для сравнения двух групп из совокупностей с нормальным распределением применялся t-критерий Стьюдента. При анализе данных, имеющих распределение, отличное от нормального, использовались непараметрические статистические методы. Средние значения количественных признаков при нормальном распределении представлены в виде $M \pm m$ (M — среднее выборочное, m — стандартное отклонение). Для величин с отличным от нормального распределением указана медиана (Me) и межквартильный диапазон. Для сравнения двух групп применялся U-критерий Манна–Уитни. Анализ количественных данных при повторных измерениях проводился при помощи критерия Вилкоксона. Статистически значимыми считались различия данных и корреляции между данными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Обследовано 33 пациента (82 % мужчин, 18 % женщин); средний возраст — 58,6±6,1 года. В группу 1 вошло 23 пациента, в группу 2 — 10. Группы были сопоставимы по основным социально-демографическим и клиническим характеристикам (таблица 1). Показатели спирогаммы до начала исследования между группами достоверно не различались.

Таблица 1. — Социально-демографическая и клиническая характеристика групп

Показатель	Группа 1 (n = 23)	Группа 2 (n = 10)	p
Возраст, годы	59,2±5,6	57,3±7,4	>0,05
Пол, м/ж, %	19/4 (83/17)	8/2 (80/20)	>0,05
Курение, не курят/курят/бросили, %	3/10/10 (13/43,5/43,5)	2/2/6 (20/20/60)	>0,05
Интенсивность курения, пачко-лет	23,6±13,0	20,6±14,2	>0,05
Стадия ХОБЛ, 1/2/3	3/10/10	2/2/6	>0,05
Клиническая группа, A/D/C/D	4/10/1/8	1/4/0/5	>0,05
mMRC	2,0 [1,0–3,0]	2 [1,0–2,0]	>0,05
ИБС, n (%)	10 (43)	2 (20)	>0,05
Артериальная гипертензия, n (%)	18 (78)	10 (100)	>0,05
Сахарный диабет, n (%)	2 (8,6)	1 (10)	>0,05

При сравнении уровня липидов исходно (визит 1) и через 24 недели (визит 2) у пациентов, принимавших аторвастатин, было выявлено снижение уровня общего холестерина с 6,7 до 5,4 ммоль/л (19,4 %). В группе сравнения уровень ОХ вырос на 4% — с 7,4 до 7,7 ммоль/л. Схожие изменения произошли с уровнем холестерина ЛПНП: в группе 1 произошло снижение с 3,9 до 3,0 ммоль/л (23,1 %), в группе 2 — рост с 4,5 до 4,9 ммоль/л (8,9 %). Различия между группами не достигали уровня статистической значимости ($p>0,05$) (таблица 2).

Таблица 2. — Динамика состояния липидтранспортной системы у пациентов с ХОБЛ в течение 24 недель

Показатель	Визит	Группа 1 (M±m)	Группа 2 (M±m)
ОХ, ммоль/л	1	6,7±1,6	7,4±1,5
	2	5,4±2,4	7,7±1,9
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1	1,9±0,9	2,0±0,7
	2	1,7±0,6	1,7±0,2
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	1	3,9±1,8	4,5±1,9
	2	3,0±2,0	4,9±1,8
ТГ, ммоль/л	1	2,1±0,6	2,0±0,5
	2	1,6±0,8	2,0±0,4

При оценке толщины КИМ сонных артерий (таблица 3) у пациентов, принимавших аторвастатин, произошло уменьшение КИМ с 0,96 [0,86–1,1] до 0,91 [0,8–1,0] мм справа и с 1,0 [0,9–1,0] до 0,98 [0,84–1,0] мм слева, тогда как в группе сравнения отмечалась тенденция к увеличению КИМ, хотя различия не достигали уровня статистической значимости.

Анализ эндотелиальной функции выявил увеличение диаметра плечевой артерии после компрессионной пробы в группе 1 через 24 недели приема аторвастатина (с 5,1 до 5,6 мм, $p = 0,049$) и нормализацию эндотелиальной функции (эндотелий-зависимая вазодилатация увеличилась с 5,7 до 15,5 % ($p = 0,028$)) (таблица 3). В группе контроля диаметр плечевой артерии увеличился менее значительно (с 4,3 до 4,6 мм), а эндотелий-зависимая вазодилатация даже несколько снизилась (с 10 до 3,8 %).

Таблица 3. — Динамика функции эндотелия у пациентов с ХОБЛ в течение 24 недель

Показатель		Группа 1		Группа 2	
		визит 1	визит 2	визит 1	визит 2
КИМ сонной артерии, мм	справа	0,96 [0,86–1,1]	0,91 [0,8–1,0]	0,90 [0,86–1,0]	0,90 [0,9–1,0]
	слева	1,0 [0,9–1,0]	0,98 [0,84–1,0]	0,86 [0,78–1,0]	1,0 [0,8–1,0]
d плечевой артерии, мм	до пробы	4,8 [4,2–5,4]	4,8 [4,5–5,3]	4,0 [3,6–4,2]	4,4 [4,0–5,2]
	после пробы	5,1 [4,6–5,7]*	5,6 [5,4–6,0]*	4,3 [4,3–4,6]	4,6 [4,5–5,1]
Максимальная скорость в плечевой артерии, м/с	до пробы	0,67 [0,53–0,8]	0,56 [0,51–0,7]	0,63 [0,6–0,8]	0,55 [0,5–1,3]
	после пробы	0,78 [0,61–0,99]	0,71 [0,54–0,96]	0,67 [0,6–0,8]	0,70 [0,4–0,8]
ЭЗВД, %		5,7 [2,3–12,2]*	15,5 [12,2–17,4]*	10 [7,5–13,9]	3,8 [-1,3–11,5]

* — достоверность различий между визитами $p < 0,05$.

Тест 6-минутной ходьбы продемонстрировал тенденцию к увеличению пройденного расстояния у пациентов, принимавших аторвастатин (с 320 до 345 м), тогда как в группе контроля пройденное расстояние уменьшилось (с 385 до 375 м), хотя различия не достигали уровня статистической значимости (таблица 4). Данный результат особенно важен, поскольку миопатия как побочный эффект статинов может ухудшать переносимость физической нагрузки, однако у пациентов с ХОБЛ на фоне приема аторвастатина показатели даже улучшились в отличие от группы сравнения.

Таблица 4. — Динамика теста шестиминутной ходьбы у пациентов с ХОБЛ в течение 24 недель

	Группа 1		Группа 2	
	визит 1	визит 2	визит 1	визит 2
6-минутный тест	320 [290–380]	345** [250–390]	385 [260–410]	375** [355–415]

** — достоверность различий между визитами $p > 0,05$.

При сравнении показателей спирограммы (таблица 5) в группе пациентов, принимавших аторвастатин, спирографические показатели улучшились после 24 недель наблюдения. Для ОФВ₁ данные изменения были статистически значимы. ОФВ₁ до проведения БП вырос с $1,51 \pm 0,7$ до $1,88 \pm 0,7$ л ($p = 0,026$) и с 47,6 до 57,5 % от должного ($p = 0,031$). Имела место тенденция к улучшению и других показателей спирограммы, однако различия были статистически незначимыми.

В группе сравнения наблюдалось некоторое снижение показателей функции внешнего дыхания.

Таблица 5. — Динамика показателей спирограммы у пациентов с ХОБЛ в течение 24 недель

Показатель	Визит	Группа 1 (M±m)	Группа 2 (M±m)
ОФВ ₁ , л до БП	1	1,51±0,7	1,89±1,0
	2	1,88±0,7*	1,75±0,8
ОФВ ₁ , % от должного до БП	1	47,6±21,3	44,5±23,9
	2	57,5±19,0*	47,3±11,3
ОФВ ₁ , л после БП	1	1,66±0,7	1,73±0,8
	2	2,01±0,8	1,90±0,6
ОФВ ₁ , % от должного после БП	1	52,9±21,9	52,6±24,9
	2	61,5±21,2	52,6±3,7

Окончание таблицы 5

Показатель	Визит	Группа 1 (M±m)	Группа 2 (M±m)
ОФВ1/ФЖЕЛ после БП	1	55,4±13,7	54,6±12,5
	2	59,6±11,3	50,6±12,0
	2	28,0±11,6	24,6±3,5
ПОС выдоха, % от должного до БП	1	51,7±22,4	51,6±30,4
	2	61,7±21,8	49,0±13,0
ПОС выдоха, % от должного после БП	1	52,8±17,4	57,6±28,2
	2	67,5±21,5	48,6±16,8
* — достоверность различий между визитами $p < 0,05$.			

По результатам представленного исследования использование аторвастатина в течение 6 мес. у пациентов с ХОБЛ в сочетании с дислипидемией приводит к улучшению эндотелиальной функции, что соответствует результатам других наблюдений [6, 7]. Возможно, именно эти эффекты опосредованно влияют на результаты теста 6-минутной ходьбы и улучшение спирографических показателей. Мы полагаем, что увеличение пройденного расстояния в тесте 6-минутной ходьбы нельзя объяснить только положительными сдвигами в состоянии сердечно-сосудистой системы, поскольку меньше половины пациентов в нашем исследовании страдали хроническими формами ишемической болезни сердца. Другим возможным объяснением улучшения функции внешнего дыхания при приеме аторвастатина может быть противовоспалительный и иммуномодулирующий эффекты, однако данное предположение требует дальнейших исследований.

Заключение. Аторвастатин в дозе 20 мг у пациентов с гиперлипидемией и ХОБЛ на протяжении 24 недель приводит к снижению уровня общего холестерина с 6,7 до 5,4 ммоль/л (на 19,4 %), холестерина ЛПНП с 3,9 до 3,0 ммоль/л (на 23,1 %), $p > 0,05$. У пациентов, принимавших аторвастатин, произошло улучшение функции внешнего дыхания: увеличение ОФВ₁ с 1,51±0,7 до 1,88±0,7 л, $p = 0,026$ (47,6 и 57,5 % от должного, $p = 0,031$). Прием аторвастатина у пациентов с ХОБЛ на протяжении 24 недель также нормализовал эндотелиальную функцию (ЭЗВД увеличилась с 5,7 [2,3–12,2] до 15,5 % [12,2–17,4], $p = 0,028$). У пациентов, принимавших аторвастатин, улучшились результаты теста 6-минутной ходьбы (с 320 [290–380] до 345 [250–390] м), хотя различия не достигли уровня статистической значимости ($p > 0,05$). Гиполипидемические эффекты аторвастатина были статистически недостоверны, и можно полагать, что улучшение бронхиальной проходимости и эндотелиальной функции обусловлены плеiotропными эффектами препарата.

Выводы. Плеiotропные эффекты аторвастатина могут быть полезны пациентам с ХОБЛ.

Литература

1. World Health Organization Prevention and Control of Noncommunicable Diseases : Guidelines for Primary Health Care in Low Resource Settings. Geneva : World Health Organization; 2012 [Электронный ресурс]. — Режим доступа : http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/76173/1/9789241548397_eng.pdf. — Дата доступа : 11.02.2017.
2. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee / L. P. McGarvey [et al.] // Thorax. — 007. — Vol. 62, № 5. — P. 411–415.
3. Доценко, Э. А. Смена парадигмы гиполипидемической терапии: от гиперхолестеринемии к высокому сердечно-сосудистому риску / Э. А. Доценко, М. В. Шолкова, Д. П. Саливончик // Мед. новости. — 2015. — Т. 248, № 5. — С. 9–13.
4. GOLD, the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [Электронный ресурс]. — Режим доступа : <http://goldcopd.org>. — Дата доступа : 12.04.2016.
5. Celermajer, D. S. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D. S. Celermajer, K. E. Sorensen, V. M. Groch // Lancet. — 1992. — Vol. 340. — P. 1111–1115.
6. Margaritis, M. Statins as regulators of redox state in the vascular endothelium: beyond lipid lowering / M. Margaritis, K. M. Channon, C. Antoniades // Antioxid. Redox. Signal. — 2014. — Vol. 20, № 8. — P. 1198–1215.
7. Effects of statins on coronary and peripheral endothelial function in humans: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / M. K. Reriani [et al.] // Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil. — 2011. — Vol. 18, № 5. — P. 704–716.

THE EFFECTS OF ATORVASTATIN IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Sholkava M. V., Dotsenko E. A., Khadasouskaya A. V., Kartun L. V.

Educational Establishment “Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) has a high comorbidity with cardiovascular diseases and atherosclerosis. Statins are used to management hyperlipidemia, they have many pleiotropic effects and thus they may be potentially useful for patients with COPD. The purpose of the study is to assess the pleiotropic effects of atorvastatin in patients with a combination of hyperlipidemia and COPD.

Thirty-three COPD adults with hyperlipidemia were randomly divided into two groups. In the first group atorvastatin was applied (20 mg per day, 24 weeks, N = 23) and the second one was the control group (N = 10). Atorvastatin therapy increases the volume of forced expiration in the first second (FEV1) from 1.51 ± 0.7 to 1.88 ± 0.7 liters, $p = 0.026$, and improves the endothelium-dependent vasodilation from 5.7 (2.3–12.2) to 15.5 % (12.2–17.4), $p = 0.028$). Conclusion: pleiotropic effects of atorvastatin can be useful for patients with COPD.

Keywords: atorvastatin, hyperlipidemia, chronic obstructive pulmonary disease.