

ТЕСТ ШЕСТИМИНУТНОЙ ХОДЬБЫ И ФУНКЦИЯ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ОБСТРУКТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЁГКИХ НА ФОНЕ ПРИЕМА АТОРВАСТАТИНА

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Хронические обструктивные заболевания легких имеют высокую коморбидность с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы (статины) обладают плеiotропными эффектами, потенциально полезными у пациентов с хроническими заболеваниями дыхательной системы. Однако статин-индуцированная миопатия может оказывать неблагоприятное влияние на дыхательную мускулатуру.

Цель работы: оценка влияния аторвастатина на показатели функции внешнего дыхания и переносимость физической нагрузки у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких.

Материалы и методы: 73 пациента с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и/или бронхиальной астмой (БА) были случайным образом разделены на две группы. В опытной группе (n = 46) пациенты в дополнение с стандартной терапией принимали аторвастатин в дозе 20 мг в сутки на протяжении 24 недель. В контрольной группе (n = 27) пациенты получали только стандартную терапию ХОБЛ и БА.

Результаты: Прием аторвастатина оказывал небольшое положительное влияние на переносимость физической нагрузки и показатели функции внешнего дыхания. При выполнении теста 6-минутной ходьбы на фоне приема аторвастатина результаты улучшились на 25 м через 24 недели ($p = 0,001$), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) за 24 недели выросла с 2,7 [2,1; 3,3] л до 2,8 [2,4; 3,4] л ($p = 0,004$), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) увеличился с 60 [38; 68] % до 64,5 [47; 76] % ($p = 0,002$).

***Ключевые слова:** аторвастатин, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, тест шестиминутной ходьбы, функция внешнего дыхания.*

M. V. Sholkava

6-MINUTE WALK TEST AND PULMONARY FUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASES AFTER ATORVASTATIN USE

Chronic obstructive lung diseases have comorbidity with cardiovascular diseases. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) have pleiotropic effects, potentially useful in patients with chronic

diseases of the respiratory system. However, statin-induced myopathy can course an adverse effect on the respiratory muscles.

Objective: To assess the atorvastatin effect on pulmonary function and exercise tolerance in patients with chronic obstructive lung diseases.

Materials and Methods: 73 patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) or/and asthma were randomly divided into two groups. In the experimental group ($n = 46$), patients in addition to standard therapy took atorvastatin (20 mg per day for 24 weeks). In the control group ($n = 27$), patients received only standard therapy of COPD or asthma.

Results: Atorvastatin had a small positive effect on exercise tolerance and respiration function. 6-minute walk test improved by 25 m after 24 weeks ($p = 0.001$), the forced vital capacity of the lungs (FVC) increased from 2.7 [2.1; 3.3] L for 24 weeks up to 2.8 [2.4; 3.4] L ($p = 0.004$), the forced expiration volume in the first second (FEV1) increased from 60 [38; 68] % to 64.5 [47; 76] % ($p = 0.002$).

Key words: atorvastatin, chronic obstructive pulmonary disease, asthma, 6-minute walk test, pulmonary function.

Хронические обструктивные заболевания легких широко распространены в мире и представляют собой клинически гетерогенную группу болезней бронхолегочного аппарата. Вместе с тем, патофизиологическая основа и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), и бронхиальной астмы (БА) имеют определенное сходство: длительно персистирующий воспалительный процесс в бронхах. Показано, что до 20 % пациентов с бронхиальной обструкцией имеют черты как ХОБЛ, так и БА [5].

Кардиоваскулярный риск при обструктивной патологии легких у пациентов повышен [9]. Статины (ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы) широко применяются для первичной и вторичной профилактики заболеваний, связанных с атеросклерозом. Однако мнение о назначении статинов у пациентов с ХОБЛ и БА неоднозначно. В пользу их применения свидетельствуют плейотропные эффекты, включающие противовоспалительные, иммуномодулирующие, антиоксидантные свойства, подавление пролиферации фибробластов, нормализацию функции эндотелия и др. [2, 6]. С другой стороны, один из серьезных побочных эффектов статинов – статин-ассоциированная миопатия – может обуславливать мышечную слабость диафрагмы и ухудшать механику дыхания [8].

Цель работы: оценка влияния аторвастатина на показатели функции внешнего дыхания и переносимость физической нагрузки у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких.

Материалы и методы

В исследование включены пациенты с хроническими обструктивными заболеваниями легких в сочетании с гиперлипидемией. Исследование проводилось на базе учреждения здравоохранения «6-я городская клиническая больница» г. Минска после одобрения этического комитета клиники. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие.

Критерии включения: возраст пациентов 40–65 лет; хроническая обструктивная болезнь легких и/или бронхиальная астма вне обострения, гиперлипидемия, информированное согласие на участие в исследова-

нии. Критерии исключения: возраст до 40 или старше 65 лет; гиперчувствительность к препаратам группы статинов; хроническая сердечная недостаточность (IV класс по NYHA); хроническая болезнь почек (стадия 4 и выше); печеночная недостаточность; острое сердечно-сосудистое событие (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, острое нарушение мозгового кровообращения) на протяжении последних 6 месяцев; декомпенсация других хронических заболеваний; регулярный прием статинов; иммуносупрессивная терапия.

Пациенты получали стандартную терапию астмы и ХОБЛ. Случайным образом пациенты были разделены на две группы. В группе 1 (группа вмешательства) в дополнение к стандартной терапии назначался аторвастатин в дозе 20 мг в сутки (производство РУП «Белмедпрепараты», Беларусь). В группе 2 (группа контроля) пациенты получали только стандартное лечение астмы и ХОБЛ. Титрование дозы аторвастатина не проводилось. Наблюдение над пациентами велось на протяжении 6 месяцев с обследованием при включении (визит 1), затем через 4, 12 и 24 недели (визиты 2, 3 и 4, соответственно).

Пациентам проводилось общеклиническое обследование, спирография (спирограф «МАС-1», Беларусь). Оценивался объем форсированного выдоха за первую секунду маневра форсированного выдоха (ОФВ1), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), пиковая объемная скорость выдоха (ПОС выдоха), мгновенная объемная скорость после выдоха 25 %, 50 % и 75 % ФЖЕЛ (МОС25, МОС50 и МОС75 соответственно). Тест шестиминутной ходьбы проводился при первом и последнем визите.

У пациентов натошак измерялся уровень общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП), триглицеридов (ТГ), рассчитывался уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП). Биохимические исследования проводились на полуавтоматическом анализаторе «Clima MC-15» (Испания), с использованием биохимических наборов «Анализ Х» (Беларусь).

Статистическая обработка проводилась при помощи программы «Statistica 10». 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. Статистически значимыми считались различия данных при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В исследование было включено 73 пациента (46 и 27 человек в группу 1 и 2 соответственно). Группы не различались по социально - демографическим и клиническим характеристикам (табл. 1).

Таблица 1. Социально-демографическая и клиническая характеристика групп*

Показатель*	Аторвастатин (n = 46)	Контроль (n = 27)
Пол (n, %) мужской	33 (72 %)	17 (63 %)
женский	13 (28 %)	10 (37 %)
Курение (n, %) не курят	35 (54 %)	27 (55 %)
курят	21(46 %)	10 (37 %)
Пачко-лет, Me[25 %; 75 %]	30 [15;40]	20 [12,5;40]
Диагноз (n, %)ХОБЛ	26 (57 %)	18 (67 %)
БА	13 (28 %)	6 (22 %)
Сочетание ХОБЛ и БА	7 (15 %)	3 (11 %)
Ишемическая болезнь сердца	18 (39 %)	6 (22 %)
Артериальная гипертензия	36 (78 %)	21(78 %)
Возраст	59,5 ± 4,8	54,6 ± 8,0
Индекс массы тела (кг/м ²)	28 ± 6	28 ± 6
Систолическое АД (мм рт. ст)	133 ± 12	128 ± 13
Диастолическое АД (мм рт. ст)	81 ± 9	78 ± 9
Частота сердечных сокращений (уд/мин)	76 ± 9	77 ± 11

Примечание. * Для всех показателей $p > 0,05$.

При сравнении уровня липидов в динамике на протяжении 24 недель (табл. 2) у пациентов группы 1 (прием аторвастатина) было выявлено достоверное снижение уровня ОХС с 6,6 ммоль/л до 4,9 ммоль/л ($p = 0,005$). Уровень ХС-ЛПНП снизился с 3,6 до 3,0 ммоль/л ($p = 0,263$). Уровень ТГ при первом визите составил

Таблица 2. Динамика показателей липидтранспортной системы

Показатель	Визит	Группа 1 (n = 46) Me[25%;75 %]	Группа 2 (n = 27) Me[25%;75 %]
Холестерин общий, ммоль/л	1	6,6 [5,5;7,5]	6,8 [6,0;7,4]
	4	4,9 [4,2;6,7]*	5,9 [5,0;7,0]
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1	2,0 [1,3;2,7]	2,3 [1,7;2,9]
	4	1,4 [1,1;2,2]*	1,3 [1,0;1,8]*
ХС-ЛПНП, ммоль/л	1	3,6 [2,9;4,9]	3,8 [2,9;4,5]
	4	3,0 [2,0;4,6]	3,6 [2,8;4,3]
Триглицериды, ммоль/л	1	1,4 [1,0;2,2]	1,6 [1,0;2,2]
	4	1,2 [0,6;1,4]*	1,5 [0,9;2,3]

Примечание. * Достоверность различий между 1 и последним визитом $p < 0,05$.

1,4 ммоль/л, через 24 недели – 1,2 ммоль/л ($p = 0,047$). Уровень ХС-ЛПВП в динамике на протяжении 24 недель снизился в обеих группах: как в группе аторвастатина с 2,0 до 1,4 ммоль/л ($p = 0,047$), так и в контрольной с 2,3 до 1,2 ммоль/л ($p = 0,003$).

Учитывая различия между астмой и ХОБЛ, мы посчитали целесообразным провести анализ результатов теста шестиминутной ходьбы в зависимости от нозологической формы (табл. 3).

В обеих группах результаты теста 6-минутной ходьбы улучшились через 24 недели: в группе аторвастатина разница достигала уровня статистической значимости, улучшение с 360 до 385 метров ($p = 0,001$), в то время как в контрольной тест улучшился с 370 до 410 метров ($p = 0,06$). В абсолютном значении у пациентов в контрольной группе улучшение было более выражено, нежели в группе приема аторвастатина, однако различия не достигали уровня статистической значимости. Таким образом, можно полагать, что влияние аторвастатина на поперечно-полосатую мышечную ткань минимально.

У пациентов с бронхиальной астмой результаты теста были лучше, чем у пациентов с ХОБЛ: в Группе 1 (аторвастатин) они улучшились с 367 метров при 1 визите до 425 метров через 24 недели, ($p = 0,005$). В Группе 2 (контрольной) расстояние составило 352 метров и 420 метров при 1 и 4 визите соответственно.

Таблица 3. Динамика теста шестиминутной ходьбы

	Все пациенты		ХОБЛ		ХОБЛ+БА		БА	
	Группа 1 n = 46	Группа 2 n = 27	Группа 1 n = 26	Группа 2 n = 18	Группа 1 n = 7	Группа 2 n = 3	Группа 1 n = 13	Группа 2 n = 6
Визит 1 (неделя 1)								
6-мин. тест, м, Me	360	370	350	387	335	410	367	352
[Q25 %;Q75 %]	[300;390]	[320;410]	[300;380]	[325;427]	[290;392]	[155;425]	[327;412]	[320;370]
[Q25 %;Q75 %]	[300;390]	[320;410]	[300;380]	[325;427]	[290;392]	[155;425]	[327;412]	[320;370]
Визит 4 (неделя 24)								
6-мин. тест, м, Me	385*	410	367*	440	385	385	425*	420
[Q25 %;Q75 %]	[320;450]	[360;442]	[312;427]	[360;485]	[240;505]	[360;410]	[370;480]	[310;440]
p	0,001	0,06	0,036	0,11	0,67	0,144	0,005	0,28

Примечание. * Различия между 1 и 4 визитом $p < 0,05$.

Таблица 4. Динамика ОФВ1 на протяжении 24 недель

	Группа 1, аторвастатин, n = 46				Группа 2, контроль, n = 27			
	%		л		%		л	
	Me	[Q25;Q75]	Me	[Q25;Q75]	Me	[Q25;Q75]	Me	[Q25;Q75]
Исходно	60	38;68	1,7	1,2;2,1	45	34;66	1,6	1,2;2,1
Через 24 недели	64,5*	51;76	1,8	1,5;2,4	60	40;73	1,7	1,3;2,1
p	0,002		0,009		> 0,05		> 0,05	

Таблица 5. Динамика ФЖЕЛ на протяжении 24 недель

	Группа 1, аторвастатин, n = 46				Группа 2, контроль, n = 27			
	%		л		%		л	
	Me	[Q25;Q75]	Me	[Q25;Q75]	Me	[Q25;Q75]	Me	[Q25;Q75]
Исходно	74,5	53;86	2,7	2,1;3,3	66	48;84	2,6	2,2;2,9
Через 24 недели	80*	66;94	2,8*	2,4;3,4	78	64;89	2,7	2,4;3,3
p	0,004		0,004		> 0,05		> 0,05	

Таблица 6. Динамика ПОС выдоха на протяжении 24 недель

	Группа 1, аторвастатин, n = 46				Группа 2, контроль, n = 27			
	%		л/с		%		л/с	
	Me	[Q25;Q75]	Me	[Q25;Q75]	Me	[Q25;Q75]	Me	[Q25;Q75]
Исходно	61	41;77	4,5	2,8;5,1	52	33;75	3,8	3,0;4,9
Через 24 недели	66	53;77	4,5	3,9;5,7	62*	49;84	4,5*	4,0;5,3
p	> 0,05		> 0,05		0,018		0,034	

У пациентов с ХОБЛ динамика была менее значимая: в Группе 1 с 350 метров при 1 визите до 367 метров при 4 визите ($p = 0,036$). В Группе 2 с 387 до 440 метров при 1 и 4 визите соответственно. Только у пациентов с сочетанием ХОБЛ и бронхиальной астмы в контрольной группе произошло уменьшение расстояния, пройденного за 6 минут, с 410 до 385 метров, тогда как у пациентов, принимавших аторвастатин, показатели увеличились с 335 до 385 метров, однако различия не достигали уровня статистической значимости ($p > 0,05$).

Таким образом, не смотря на относительно частое развитие статин-ассоциированной миопатии, у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких прием статинов на протяжении 6 месяцев не оказывает негативного влияния на переносимость физической нагрузки. Полученные нами данные подтверждают мнение В. Chogtu с соавторами [3] о позитивном влиянии статинов на результаты теста шестиминутной ходьбы: так, через 12 недель приема 10 мг розувастатина у пациентов с ХОБЛ описано достоверное увеличение пройденного расстояния на 25 метров, ($p = 0,033$). С другой стороны, Н. Ghobadi с соавторами [4] не выявили положительного эффекта при приеме 40 мг аторвастатина на протяжении 9 недель, однако негативного влияния авторы также не зафиксировали. Возможно, имеет значение как доза препарата, так и индивидуальные особенности статинов.

Динамика изменения показателей функции внешнего дыхания представлена ниже (табл. 4–7). ОФВ1 достоверно вырос в Группе 1 (прием аторвастатина) и составил 60, 62, 65 и 64,5 % от должного при ви-

зитах 1, 2, 3 и 4 соответственно ($p_{1,2} = 0,0444$, $p_{1,3} = 0,0001$, $p_{1,4} = 0,002$). В Группе 2 динамика ОФВ1 была статистически недостоверна (рисунок).

В группе аторвастатина ФЖЕЛ выросла с 2,7 л на первом визите до 2,8 л через 24 недели ($p = 0,004$), в контрольной группе ФЖЕЛ на первом визите составляла 2,6 л, через 24 недели 2,7 л ($p > 0,05$) (табл. 5).

По оси ординат – ОФВ1 (% от должного), по оси абсцисс – визиты (1-4).

В группе аторвастатина ПОС выдоха не изменилась на первом визите и составила 4,5 л/с, через 24 недели 4,5 л/с ($p > 0,05$), в контрольной группе выросла: 3,8 л/с и 4,5 л/с соответственно ($p = 0,034$) (табл. 6).

Отношение ОФВ1/ФЖЕЛ оказалось наиболее стабильным показателем (табл. 7), оно незначительно изменилось за 24 недели и составило в группе

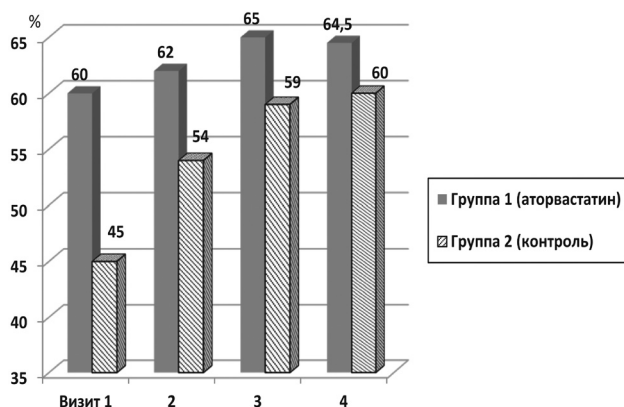


Рисунок. Динамика ОФВ1 на протяжении 24 недель

Таблица 7. Динамика отношения ОФВ1/ФЖЕЛ на протяжении 24 недель

	Группа 1, аторвастатин, n = 46		Группа 2, контроль, n = 27	
	%		%	
	Me	[Q25;Q75]	Me	[Q25;Q75]
Исходно	62,5	51;70	62,5	51;72
Через 24 недели	63,5	58,5;70	63	50;73
p	> 0,05		> 0,05	

аторвастатина 62,5 % на первом визите и 63,5 % через 24 недели, в контрольной группе до пробы 62,5 % и 63 % (p > 0,05).

МОС25 в группе аторвастатина составила 2,3 [1.5; 3.6] л/с на первом визите и 2,8 [1.9; 4.1] л/с через 24 недели, (p > 0,05). В контрольной группе МОС25 на первом визите была 2,1 [1.4; 3.1] л/с, через 24 недели 2,9 [1.4; 3.6] л/с (p > 0,05). МОС50 более значимо улучшилась в группе приема аторвастатина: на первом визите она составила 1,3 [0,6; 1,8] л/с, через 24 недели 1,5 [1,0; 2,3] л/с (p = 0,018). В контрольной группе на первом визите 1,1 [0,7; 1,7] л/с, после 24 недель 1,4 [0,8; 1,6] л/с (p > 0,05). МОС75 не изменилась в обеих группах и составила в группе аторвастатина на первом визите 0,5 [0,4; 0,7] л/с и 0,6 [0,4; 0,8] л/с через 24 недели, в группе контроля 0,5 [0,3; 0,7] л/с и 0,6 [0,4; 0,7] л/с соответственно (p > 0,05 для всех групп).

Представленные результаты демонстрируют положительную динамику ОФВ1 и ФЖЕЛ у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких, принимавших аторвастатин. Интересно, что указанные различия, как нами было показано ранее [1] сглаживаются после проведения бронходилатационной пробы. С осторожностью можно предположить, что влияние аторвастатина на функцию внешнего дыхания нивелируется после ингаляции бронходилататора.

Наши результаты согласуются с данными других исследований, в которых были обнаружены позитивные тенденции функции внешнего дыхания при приеме аторвастатина у пациентов как с ХОБЛ, так и с бронхиальной астмой. В целом, данные литературы, касающиеся изменений функции внешнего дыхания у пациентов с обструктивными заболеваниями легких, несколько противоречивы. Так, в обзоре [10] изучены три различных исследования по применению статинов у пациентов с ХОБЛ, улучшений ОФВ1 и ОФВ1/ФЖЕЛ не выявлено, но не выявлено и ухудшения. В исследовании [3] 62 пациента с ХОБЛ были разделены в группу приема розувастатина в дозе 10 мг в сутки (n = 32), или приема плацебо (n = 30). Продолжительность исследования составила 12 недель, выявлено достоверное увеличение ПОС выдоха, другие показатели не изменились.

В метаанализ [7] вошло 5 исследований, выявлено улучшение ФЖЕЛ и ПОС выдоха (на 6-9 %) у пациентов с бронхиальной астмой. Авторы сделали вывод,

что у пациентов с бронхиальной астмой статины могут несколько улучшать показатели функции внешнего дыхания.

Представленные результаты показывают положительное влияние приема аторвастатина на переносимость физической нагрузки и показатели функции внешнего дыхания у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких. Результаты теста 6-минутной ходьбы на фоне приема аторвастатина улучшились на 25 м через 24 недели (p = 0,001), ФЖЕЛ за 24 недели выросла с 2,7 [2,1;3,3] л до 2,8 [2,4;3,4] л (p = 0,004), ОФВ1 увеличился с 60 [38;68] % до 64,5 [47;76] % (p = 0,002).

В целом, наши данные подтверждают точку зрения о положительном (или, по крайней мере, отсутствии негативного) влиянии статинов на переносимость физической нагрузки и функцию внешнего дыхания.

Литература

1. Шолкова, М. В., Доценко Э. А., Андреюк Р. В. и др. Влияние аторвастатина на показатели спирограммы у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Кардиология в Беларуси. – 2017. – Т. 9, № 3. – С. 622–625.
2. Al-Sawalha, N. A., Knoll B. J. Statins in Asthma: A Closer Look into the Pharmacological Mechanism of Action. *Pharmacology*. 2016;98(5-6):279–283.
3. Chogtu, B., Kuriachan S., Magazine R., et al. A prospective, randomized study: Evaluation of the effect of rosuvastatin in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension / *Indian J. Pharmacol.* – 2016. – Vol. 48(5). – P. 503–508.
4. Ghobadi, H., Lari S. M., Pourfarzi F. et al. The effects of atorvastatin on mustard-gas-exposed patients with chronic obstructive pulmonary disease: A randomized controlled trial / *J. Res. Med. Sci.* – 2014. – Vol. 19(2). – P. 99–105.
5. Gibson, P. G., McDonald V. M. Asthma-COPD overlap 2015: now we are six. – *Thorax*, 2015. – Vol. 70(7). – P. 683–691.
6. John, M. E., Cockcroft J. R., McKeever T. M. et al. Cardiovascular and inflammatory effects of simvastatin therapy in patients with COPD: a randomized controlled trial // *Int J. Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2015. – Vol. 10. – P. 211–221.
7. Si, X. B., Zhang S., Huo L. Y. et al. Statin therapy does not improve lung function in asthma: a meta-analysis of randomized controlled trials / *J. Int Med Res.* – 2013. – Vol. 41(2). – P. 276–283.
8. Simsek, Ozek N., Bal I. B., Sara Y. et al. Structural and functional characterization of simvastatin-induced myotoxicity in different skeletal muscles / *Biochim. Biophys. Acta.* – 2014. – Vol. 1840(1). – P. 406–415.
9. Tattersall, M. C., Guo M., Korcarz C. E. et al. Asthma predicts cardiovascular disease events: the multi-ethnic study of atherosclerosis / *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2015. – Vol. 35(6). – P. 1520–1525.
10. Wang, T., Liu L., Shen Y. et al. Statins do not improve lung function decline in COPD? / *Eur. J. Intern Med.* – 2014. – Vol. 25(10). – P. 121–122.

Поступила 13.07.2018 г.