А.Я.Ступницкая

Эффективность использования аторвастатина в комбинации с амлодипином у больных хронической обструктивной болезнью легких с сопутствующим метаболическим синдромом

Буковинский государственный медицинский университет: 58001, Украина, Черновцы, пл. Театральная, 2

А. Ya. Stupnitskaya

Efficacy of atorvastatin plus amlodipine combination in patients with chronic obstructive pulmonary disease and comorbid metabolic syndrome

Summary

The aim of the study was to examine efficacy of atorvastatin plus amlodipine combination in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and metabolic syndrome (MS) as a comorbidity. The study involved 32 patients with COPD and MS and 20 patients without MS. We measured blood concentrations of lipids, C — reactive protein (CRP), leptin and tumor necrosis factor- α (TNF- α). In 6 months, patients with COPD and MS decreased body mass index, fat mass percentage, blood pressure, and blood concentrations of triglycerides, low density and very low density cholesterol, CRP, TNF- α , and leptin. Therefore, atorvastatin plus amlodipine combination improved lipid metabolism and the patients' physical tolerance and reduced inflammation.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, metabolic syndrome, atorvastatin, amlodipine.

Резюме

Изучалась эффективность использования комбинации аторвастатина и амлодипина у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) с сопутствующим метаболическим синдромом (МС). В исследовании приняли участие больные ХОБЛ с сопутствующим МС ($n = 32$) и без МС ($n = 20$). Определялись липиды крови, уровни С-реактивного белка (СРБ), лептина и фактора некроза опухоли- α (TNF- α) в сыворотке крови. У больных ХОБЛ + МС через 0,5 года отмечено снижение индекса массы тела, процентного содержания жировой массы, артериального давления, уровней триглицеридов, холестерина липопротеидов низкой и очень низкой плотности, СРБ и TNF- α , лептина. При использовании аторвастатина и амлодипина у пациентов улучшились липидный обмен, толерантность к физической нагрузке, снизилась воспалительная активность.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, метаболический синдром, аторвастатин, амлодипин.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) рассматривается *L.M.Fabbri* и *K.F.Rabe* как "хронический системный воспалительный синдром" [1]. Считается, что субклиническое системное воспаление может вызывать появление системных проявлений при ХОБЛ [2, 3]. Многочисленные исследования показали взаимосвязь между системным воспалением и нарушением обмена веществ у больных ХОБЛ [2, 4–6]. Распространенность метаболического синдрома (МС) среди больных ХОБЛ, особенно на ранних ее стадиях, составляет 21–53 % [7, 8]. Увеличение числа случаев МС среди больных ХОБЛ может быть связано с повышением распространенности ожирения, уменьшением физической активности, курением, использованием кортикостероидов, а также с наличием при указанной патологии таких важных механизмов патологического процесса, как воспаление, окислительный стресс и гипоксия [6, 8, 9]. Основными причинами прогрессирования ХОБЛ на фоне МС и формирования сердечно-сосудистых осложнений являются инсулинорезистентность и дислипидемия [10].

Доказано, что жировая ткань является активным метаболическим и эндокринным органом, исполняющим ключевую роль в развитии ожирения и МС [6, 11]. Поэтому при сочетании ХОБЛ и МС субклиническое системное воспаление оказывает аддитивное влияние на прогрессирование и ухудшение течения ХОБЛ.

Благодаря экспериментальным и клиническим исследованиям показано, что статины (ингибиторы гидроксиметилглутарил-коэнзим-А-редуктазы), используемые в качестве профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), кроме влияния на липидный спектр крови, обладают также плеiotропными эффектами [12]. Для аторвастатина доказаны наличие влияния на эндотелиальную функцию (увеличение синтеза NO и опосредованной NO эндотелийзависимой вазодилатации), а также его противовоспалительный (снижение концентрации С-реактивного белка — СРБ путем уменьшения секреции интерлейкина — IL-6 и фактора некроза опухоли- α — TNF- α), антиромботогенный (антиагрегантное, антиромботическое и профибринолитическое

действие), антиишемический, антиоксидантный, антипролиферативный и цитопротективный эффекты [13, 14]. По данным [15], статины оказывают иммуномодулирующий и антибактериальный эффекты.

Согласно последним данным, с помощью статинов уменьшается выраженность воспалительного процесса в легких, особенно связанного с сигаретным дымом, и устраняются структурные и функциональные нарушения в легких [13]. В результате анализа опубликованных наблюдений показано, что применение статинов связано с положительными последствиями для ряда различных исходов у больных ХОБЛ, включая связанные и не связанные с ХОБЛ смертность и обострения [16, 17], а также высокий риск ССЗ у многих пациентов с ХОБЛ [17, 18].

Целью данной работы явилось изучение эффективности использования комбинации аторвастатина и амлодипина у больных ХОБЛ с сопутствующим МС.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие пациенты с обострением ХОБЛ II–III стадии ($n = 55$; 45 мужчин и 10 женщин), находившиеся на лечении в пульмонологическом отделении Областной клинической больницы г. Черновцы (Украина) с октября 2012 г. по сентябрь 2013 г. Больные были отнесены к группам В и С по классификации риска неблагоприятных событий и сопутствующего МС. Диагноз ХОБЛ + МС устанавливался в соответствии с Национальными рекомендациями. Всем пациентам было проведено комплексное клиничко-лабораторное и инструментальное обследование, включающее сбор жалоб и анамнеза, физикальный осмотр, исследование основных лабораторных показателей крови, мочи и мокроты, электрокардиографическое исследование, рентгенографию органов грудной клетки, спирометрию с помощью спирометра *BTL-08 Spiro Pro* (Великобритания). Больные ХОБЛ + МС ($n = 15$) в дополнение к стандартному лечению получали комбинированный препарат аторвастатин в дозе 10 мг и амлодипин в дозе 5 мг в сутки ("Амлостат", "Кусум Фарм", Украина) в течение 0,5 года. Выбор данной комбинации препаратов, в состав которого входит амлодипин, обусловлен наличием у больных артериальной гипертензии и эндотелиальной дисфункции. Жировая масса определялась с помощью биоимпедансного анализатора с использованием портативного аппарата BC-601 (*Tanita*, Япония). У пациентов утром натощак проводился забор венозной крови для определения основных показателей липидного обмена (общий холестерин — ОХС, холестерин — ХС липопротеидов низкой плотности — ХС ЛПНП, ХС липопротеидов очень низкой плотности — ХС ЛПОНП, ХС липопротеидов высокой плотности — ХС ЛПВП, триглицериды — ТГ). Содержание ХС ЛПОНП рассчитывалось по формуле: $\text{ТГ} / 2,22$; индекс атерогенности (ИА) — по формуле *А.Н. Климова*: $\text{ИА} = (\text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП}) / (\text{ХС ЛПВП})$.

Уровень СРБ определялся при помощи латексно-го анализа (*Brahms*, Германия) согласно инструкции.

Уровень лептина и $\text{TNF-}\alpha$ в сыворотке крови определялся натошак методом твердофазного иммуноферментного анализа ELISA. Статистический анализ полученных данных проводился с помощью непараметрических методов статистического пакета *Statistica v.6*. Для определения различий между группами обследуемых использовались дисперсионный анализ и критерий Манна–Уитни. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У больных ХОБЛ + МС наблюдалось повышение уровня процентного содержания жира в организме по сравнению с больными без МС и здоровыми на 40 % и 16,8 % соответственно. Уровни систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) были статистически значимо выше при сочетании ХОБЛ и МС (23 % и 25 % соответственно; $p < 0,001$). Окружность талии (ОТ) была выше, чем в группе больных ХОБЛ без МС и у здоровых лиц на 14 % и 12,2 % соответственно, что указывало на абдоминальный тип ожирения при сочетании ХОБЛ и МС. Показатели липидного обмена достоверно отличались при ХОБЛ + МС. В частности, уровни ТГ, ОХС, ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП на 34, 16, 16, и 33 % превышали таковые показатели у больных без МС и на 28,1; 9,8; 10,1 и 24,8 % соответственно — у здоровых лиц. Клиническая характеристика больных приведена в табл. 1, 2.

На сегодняшний день признано, что уровень СРБ у пациентов с ХОБЛ — это предиктор заболеваемости и смертности [2].

В одном из исследований выдвинуто предположение, что воспалительный ответ при МС, который сопровождается повышением уровня СРБ, тесно связан с центральным ожирением и влияет на нарушения функции внешнего дыхания.

В то же время $\text{TNF-}\alpha$ является ключевым провоспалительным фактором, связывающим субклиническое системное воспаление при ХОБЛ с абдоминальным ожирением — основным компонентом МС [19]. В данном исследовании установлено, что уровни СРБ и $\text{TNF-}\alpha$ у больных ХОБЛ + МС значительно (в 4,0 и 5,8 раза соответственно) превышали таковые показатели в группе контроля, а в группе больных ХОБЛ без МС — на 25,9 % и 30,9 % соответственно ($p < 0,001$).

У больных ХОБЛ + МС был отмечен высокий уровень лептина, что подтверждается результатами исследований зарубежных авторов, указывающих на роль адипоцитокинов в патогенезе ХОБЛ и абдоминального типа ожирения как компонента МС [2, 7].

При выполнении 6-МШТ толерантность к физической нагрузке (ТФН) в группе больных ХОБЛ + МС была достоверно ниже, чем у больных ХОБЛ без МС на 9,4 % ($p_1 < 0,05$).

В последние годы активно изучается эффективность использования статинов при ХОБЛ [13, 14, 17, 20]. В то же время остаются не до конца изученными типы статинов, их дозировка, длительность лечения, что необходимо для получения оптимального

Таблица 1
Клиническая характеристика обследованных

Показатель	Здоровые, n = 19	ХОБЛ, n = 20	ХОБЛ + МС, n = 35	p
Возраст, годы	58,16 ± 2,08	63,90 ± 1,27	59,19 ± 1,44	
Масса тела, кг	64,89 ± 2,27	66,37 ± 1,67	93,62 ± 2,77	p ₁ < 0,001
Содержание жира в организме, %	24,58 ± 1,41	17,40 ± 1,71	29,53 ± 1,45	p ₁ < 0,05
ИМТ	24,10 ± 0,50	23,24 ± 0,57	31,94 ± 0,82	p ₁ < 0,001
Статус курения, n (%):				
бывший курильщик	6 (32)	7 (35)	9 (26)	
курильщик на данный момент	4 (21)	12 (60)	24 (69)	
никогда не курил	9 (47)	1 (5)	2 (5)	
Индекс курения, пачко-лет	10,55 ± 2,65	22,28 ± 2,73	21,02 ± 2,17	p < 0,001
ОФВ ₁ , % долж.	97,89 ± 2,72	45,81 ± 3,37	44,57 ± 2,58	p < 0,001
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	86,12 ± 1,88	59,35 ± 2,11	60,99 ± 1,61	p < 0,001
ОТ, см	80,15 ± 1,08	78,17 ± 1,27	91,25 ± 1,01	p ₁ < 0,001
САД, мм рт. ст.	118,55 ± 1,79	113,38 ± 2,58	147,41 ± 2,08	p ₁ < 0,001
ДАД, мм рт. ст.	71,75 ± 2,00	67,81 ± 1,94	90,16 ± 1,02	p ₁ < 0,001
6-МШТ, м	450,00 ± 11,85	353,95 ± 14,56	320,71 ± 6,05	p < 0,001 p ₁ < 0,05
Использование медикаментов, n (%):				
короткодействующие β ₂ -агонисты или в комбинации с короткодействующими холинолитиками	–	3 (15)	8 (22,85)	–
ингаляционные стероиды	–	2 (10)	3 (8,6)	–
пероральные кортикостероиды	–	0	1 (2,85)	–
комбинированные препараты (продолгованные β ₂ -агонисты + ингаляционные стероиды)	–	8 (40)	15 (42,85)	–
продолгованные холинолитики	–	7 (35)	8 (22,85)	–
Индекс коморбидности Чарльсона, баллы	–	3,13 ± 0,25	3,92 ± 0,35	–

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест; здесь и в табл. 2: p – вероятность различий по сравнению с группой практически здоровых лиц; p₁ – вероятность различий между группами больных ХОБЛ и ХОБЛ + МС.

Таблица 2
Показатели липидного обмена, глюкозы крови, СРБ, TNF-α у больных ХОБЛ + МС

Показатель	Здоровые, n = 19	ХОБЛ, n = 20	ХОБЛ + МС, n = 35	p
ТГ, ммоль / л	1,69 ± 0,14	1,56 ± 0,10	2,35 ± 0,12	p ₁ = 0,001
ОХС, ммоль / л	4,97 ± 0,16	4,61 ± 0,12	5,51 ± 0,19	p < 0,05 p ₁ = 0,001
ХС ЛПВП, ммоль / л	1,49 ± 0,18	1,75 ± 0,21	1,55 ± 0,19	–
ХС ЛПНП, ед.	53,61 ± 1,65	49,89 ± 1,02	59,63 ± 1,97	p < 0,05 p ₁ < 0,001
ХС ЛПОНП, ммоль / л	0,79 ± 0,07	0,70 ± 0,05	1,05 ± 0,05	p < 0,05 p ₁ < 0,001
Глюкоза, ммоль / л	4,55 ± 0,14	4,71 ± 0,17	4,80 ± 0,16	–
СРБ, мг / л	2,67 ± 0,87	8,28 ± 0,93	11,17 ± 0,92	p ₁ < 0,05
TNF-α, пг / мл	23,37 ± 1,41	94,16 ± 2,05	136,38 ± 5,54	p ₁ < 0,001
Лептин, нг / мл	7,76 ± 0,53	10,96 ± 1,78	56,81 ± 2,71	p ₁ < 0,001

плейотропного эффекта при лечении ХОБЛ, особенно при наличии системных проявлений [17].

Доказано также дифференцированное действие статинов в зависимости от их липофильности. В частности, липофильные статины (симвастатин, аторвастатин) обладают наибольшим противовоспалительным потенциалом [14].

При включении в лечебный комплекс комбинированных препаратов аторвастатина и амлодипина через 0,5 года у больных ХОБЛ + МС наблюдалось достоверно значимое снижение массы тела на 8,3 %, процентного содержания жировой массы и индекса массы тела (ИМТ) – на 10,2 % и 10,9 % соответственно (табл. 3).

Следует отметить и снижение уровня САД и ДАД на 10,5 % и 9,9 % соответственно. Показатели липидного обмена характеризовались достоверным снижением уровня триглицеридов, ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП. Последние 2 показателя приближались к контрольным значениям у здоровых лиц.

Уровни СРБ и TNF-α через 0,5 года лечения аторвастатином с амлодипином значительно снизились (на 45,0 % и 49,3 % соответственно).

В некоторых исследованиях показано, что наличие высокого уровня СРБ является неблагоприятным прогностическим фактором выживаемости среди данного контингента больных [10], поэтому снижение уровня СРБ необходимо для больных

Таблица 3

Динамика показателей при терапии комбинацией амлодипина и аторвастатина у больных ХОБЛ + МС

Показатель	Исходный уровень (n = 15)	Уровень после курса лечения (n = 15)	Δ , %	p
Масса тела, кг	94,97 ± 5,18	87,06 ± 3,98	-8,3	< 0,05
Содержание жира в организме, %	28,69 ± 2,00	25,75 ± 1,86	-10,2	< 0,05
ИМТ	32,43 ± 1,31	28,88 ± 1,12	-10,9	< 0,001
САД, мм рт. ст.	146,43 ± 3,29	131,43 ± 2,59	-10,5	0,001
ДАД, мм рт. ст.	90,36 ± 1,43	81,43 ± 1,33	-9,9	< 0,05
6-МШТ	314,67 ± 10,94	356,60 ± 11,39	11,8	0,001
ТГ, ммоль / л	2,69 ± 0,21	2,07 ± 0,18	-23,1	< 0,05
ХС ЛПНП, ед.	60,86 ± 3,14	52,29 ± 1,66	-14,1	< 0,05
ХС ЛПОНП, ммоль / л	1,22 ± 0,09	0,77 ± 0,07	-36,9	< 0,05
СРБ, мг / л	9,36 ± 1,34	5,14 ± 0,49	-45,1	< 0,05
TNF- α , пг / мл	139,75 ± 8,63	70,82 ± 6,74	-49,3	< 0,001
Лептин, пг / мл	57,07 ± 4,25	35,60 ± 3,89	-37,6	< 0,001

Примечание: p – вероятность различий до и после терапии в основной группе.

ХОБЛ и становится возможным при включении в лечебный комплекс статинов. Интересно отметить, что подавляющее действие статинов в гепатоцитах – это блокирование синтеза ХС, но они также могут блокировать и продукцию цитокинов (прежде всего IL-6), лежащую в основе преждевременного старения и сопутствующих заболеваний, связанных с курением, и индуцированную системным воспалением [15].

Известно, что лептин стимулирует секрецию провоспалительных цитокинов [2]. Однако доказано, что статины снижают уровень лептина сыворотки крови [14]. У больных ХОБЛ + МС после курса лечения аторвастатином и амлодипином отмечалось достоверное снижение уровня лептина на 37,6 % ($p < 0,001$).

В небольшом рандомизированном контролируемом исследовании применение статинов у больных ХОБЛ ($n = 125$) продемонстрированы улучшение ТФН и уменьшение одышки в группе лечения по сравнению с плацебо [20]. Показатели 6-МШТ, проведенного у больных, принимавших комбинацию аторвастатина и амлодипина в рамках данного исследования, достоверно возросли на 11,8 % ($p_1 < 0,001$) (см. табл. 3).

Таким образом, статины могут оказывать двойное действие: блокирование воспаления в легких и провоспалительных агентов – в печени, что в совокупности дает оптимальный эффект при сочетании ХОБЛ и МС, снижая таким образом риск ССЗ.

Заключение

У больных ХОБЛ + МС на фоне высокого уровня жировой массы, дислипидемии, артериальной гипертензии, абдоминального типа ожирения наблюдаются высокие уровни СРБ, TNF- α , лептина и снижение ТФН. При использовании в комплексной терапии статинов в комбинации с амлодипином отмечается снижение массы тела, процентного содержания жира в организме, улучшение показателей

липидного обмена, значительное снижение уровней СРБ, TNF- α , лептина и улучшение ТФН.

Таким образом, использование у пациентов статинов в комбинации с блокаторами кальциевых каналов на протяжении 0,5 года способствует улучшению липидного обмена, коррекции артериальной гипертензии, а также снижению воспалительной активности и повышению ТФН.

Литература

1. Fabbri L.M., Luppi F., Beghe B., Rabe K.F. et al. Complex chronic comorbidities of COPD Eur. Respir. J. 2008; 31 (1): 204–212.
2. Barnes P.J., Celli B.R. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. Eur. Respir. J. 2009; 33: 1165–1185.
3. Magnussen H., Watz H. Systemic inflammation in COPD and asthma: relation with comorbidities. Proc. Am. Thorac. Soc. 2009; 6: 648–651.
4. Poulain M., Doucet M., Drapeau V. et al. Metabolic and inflammatory profile in obese patients with chronic obstructive pulmonary disease. Chron. Respir. Dis. 2008; 5 (1): 35–41.
5. Skyba P., Ukropec J., Pobeha P. et al. Metabolic phenotype and adipose tissue inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Mediat. Inflamm. 2010; 2010: 173498.
6. Tkacova R. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: may adipose tissue play a role? Review of the literature and future perspectives. Mediat. Inflamm. 2010; 2010: 585989–586000.
7. Clini E., Crisafulli E., Radaeli A., Malerba M. COPD and the metabolic syndrome: an intriguing association. Intern. Emerg. Med. 2013; 8 (4): 283–289.
8. Watz H., Waschki B., Kirsten A. et al. The metabolic syndrome in patients with chronic bronchitis and COPD: frequency and associated consequences for systemic inflammation and physical inactivity. Chest 2009; 136: 1039–1046.
9. Kupeli E., Ulubay G., Ulasli S.S. et al. Metabolic syndrome is associated with increased risk of acute exacerbation of COPD: a preliminary study. Endocrine 2010; 38 (1): 76–82.
10. Patel A.R.C., Hurst S.R. Extrapulmonary comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease: state of the art. Expert Rev. Respir. Med. 2011; 5: 647–662.

11. Chatila W.M., Thomashow B.M., Minai O.A. *et al.* Comorbidities in COPD. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2008; 5: 449–553.
12. Dobler C.C., Wong K.K., Marks G.B. Associations between statins and COPD: a systematic review. *BMC Pulm. Med.* 2009; 9: 32.
13. Janda S., Park K., Gerald M.F. Statins in COPD. *Chest* 2009; 136: 734–743.
14. Young R.P., Hopkins R., Eaton T.E. Pharmacological actions of statins: potential utility in COPD. *Eur. Respir. Rev.* 2009; 18: 222–232.
15. Cowan D.C., Cowan J.O., Palmay R. *et al.* Simvastatin in the treatment of asthma: lack of steroid-sparing effect. *Thorax* 2010; 65: 891–896.
16. Mortensen E.M., Copeland L.A., Pugh M.J.V. Impact of statins and ACE inhibitors on mortality after COPD exacerbations. *Respir. Res.* 2009; 10: 45.
17. Lawes C.M.M., Thornley S., Young R. *et al.* Statin use in COPD patients is associated with a reduction in mortality: a national cohort study. *Prim. Care Respir. J.* 2012; 21: 35–40.
18. Mancini G.B., Etmann M., Zhang B. *et al.* Reduction of morbidity and mortality by statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47: 2554–2560.
19. Wells C.E., Baker E.H. Metabolic syndrome and diabetes mellitus in COPD. *Eur. Respir. Monogr.* 2013; 59: 117–134.
20. Young R.P., Hopkins R., Eaton T.E. Potential benefits of statins on morbidity and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a review of the evidence. *Postgrad. Med. J.* 2009; 85: 414–421.

Информация об авторе

Ступницкая Анна Ярославовна – к. м. н., доцент кафедры внутренней медицины Буковинского ГМУ; тел.: (38 037) 223-32-62; e-mail: dumanna77@mail.ru

Поступила 10.01.14

© Коллектив авторов, 2014

УДК [616.24-036.12-06:616-008.9]-085.27