

ДИФЕРЕНЦІЙОВАНЕ ЗАСТОСУВАННЯ АТОРВАСТАТИНУ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ, ПОЄДНАНЕ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТИПУ 2

Н.В. Чернецька, О.І.Федів, Г.Я.Ступницька

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», Чернівці

Мета дослідження – вивчити ефективність диференційованого застосування аторвастатину в лікуванні хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), поєднане з цукровим діабетом (ЦД) типу 2.

Матеріал і методи. Обстежено 49 пацієнтів із ХОЗЛ та супутнім ЦД типу 2, які були розподілені на 2 групи. Перша група (26 хворих) на тлі базисної терапії отримувала 40 мг аторвастатину, друга група (23 пацієнти) – 20 мг аторвастатину впродовж 6 місяців. Оцінку ефективності терапії проводили за САТ-тестом, тестом із 6-хвилинною ходьбою, інтегральним індексом BODE, результатами спірометрії та біоімпедансометрії. На початку та наприкінці лікування визначали показники ліпідного спектра крові, вуглеводного обміну, функціонального стану ендотелію, а також рівень С-реактивного білка (СРБ) у сироватці крові. Проводили генотипування поліморфного варіанта С3435Т гена MDR1 із подальшою оцінкою розподілу генотипів і алелів між групами за допомогою двостороннього тесту Пірсона χ^2 -квадрат (χ^2).

Результати. Установлено, що при використанні 40 мг аторвастатину впродовж шести місяців лікування у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 спостерігалось покращення якості життя за САТ-тестом за генотипу СС та СТ, зростання толерантності до фізичного навантаження за генотипу СТ та зниження інтегрального індексу BODE незалежно від генотипу. Зниження ІМТ та % жирової маси було за генотипу ТТ. Проте ця терапія призводила до погіршення показників вуглеводного обміну (вірогідне зростання вмісту глюкози натще та через 2 години). Рівень загального холестеролу (ХС) та ХС ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) значно знижувались за ТТ-генотипу. При цьому генотипі рівень нітратів/нітритів значно зростав порівняно із СС та СТ-генотипом. СРБ знижувався незалежно від генотипу.

Використання у лікуванні хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 аторвастатину у дозі 20 мг призводить до покращення перебігу ХОЗЛ, поєданого із ЦД типу 2, особливо за наявності алелю Т (зниження кількості балів за САТ-тестом, зростання толерантності до фізичного навантаження, зниження інтегрального індексу BODE), покращення ліпідного спектра крові та функціонального стану ендотелію за відсутності впливу на вуглеводний обмін (показники достовірно не змінювались наприкінці лікування).

Висновок. Виявлено, що у хворих на ХОЗЛ, поєдане з ЦД типу 2, встановлена асоціація відповіді на лікування аторвастатином з поліморфізмом С3435Т гена MDR1. Застосування аторвастатину у дозі 20 мг покращувало перебіг ХОЗЛ за відсутності впливу на ЦД типу 2, особливо за генотипу ТТ.

Ключові слова:

лікування, статини, хронічне обструктивне захворювання легень, цукровий діабет типу 2.

Клінічна та експериментальна патологія. 2020. Т.19, №1(71). С.119-126.

DOI:10.24061/1727-4338. XIX.1.71.2020.322

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ АТОРВАСТАТИНА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ С СОПУТСТВУЮЩИМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Н.В. Чернецкая, А.И.Федив, А.Я.Ступницкая

Цель исследования – изучить эффективность дифференцированного применения аторвастатина в лечении больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) с сопутствующим сахарным диабетом (СД) 2 типа.

Материал и методы. Обследовано 49 пациентов с ХОБЛ и сопутствующим СД 2 типа, которые были разделены на 2 группы. Первая группа (26 больных) на фоне базисной терапии получала 40 мг аторвастатина, вторая группа (23 пациента) – 20 мг аторвастатина в течение 6 месяцев. Оценку эффективности терапии проводили по САТ-тесту, теста с 6-минутной ходьбой, интегральному индексу BODE, по результатам спирометрии и биоимпедансометрии. В начале и в конце лечения определяли показатели липидного спектра крови, углеводного обмена, функционального состояния эндотелия, а также уровень С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови. Осуществляли генотипирование полиморфного варианта С3435Т гена MDR1 с последующей оценкой распределения генотипов и аллелей

Ключевые слова:

лечение, статины, хроническое обструктивное заболевание легких, сахарный диабет типа 2.

Клиническая и экспериментальная патология. 2020. Т.19, №1(71). С.119-126.

между группами с помощью двустороннего теста Пирсона хи-квадрат (χ^2).

Результаты. Установлено, что при использовании 40 мг аторвастатина в течение шести месяцев лечения у больных ХОБЛ с сопутствующим СД 2 типа наблюдалось улучшение качества жизни по САТ- теста при генотипах СС и СТ, повышение толерантности к физической нагрузке при генотипе СТ и снижение интегрального индекса BODE независимо от генотипа. Снижение ИМТ и % жировой массы наблюдалось при генотипе ТТ. Однако указанная терапия приводила к ухудшению показателей углеводного обмена (достоверное повышение содержания глюкозы натощак и через 2 часа). Уровень общего холестерина (ХС) и ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) значительно снижались при ТТ-генотипе. При указанном генотипе уровень нитратов/нитритов значительно возрастал по сравнению с СС- и СТ- генотипом. СРБ снижался независимо от генотипа.

Использование в лечении больных ХОБЛ с сопутствующим СД 2 типа аторвастатина в дозе 20 мг приводит к улучшению течения ХОБЛ с сопутствующим СД 2 типа, особенно при наличии аллеля Т (снижение количества баллов по САТ-теста, повышение толерантности к физической нагрузке, снижение интегрального индекса BODE), улучшение липидного спектра крови и функционального состояния эндотелия при отсутствии влияния на углеводный обмен (показатели достоверно не изменялись в конце лечения).

Вывод. Определено, что у больных ХОБЛ с сопутствующим СД 2 типа установлена ассоциация ответа на лечение аторвастатином с полиморфизмом С3435Т гена MDR1. Применение аторвастатина в дозе 20 мг улучшало течение ХОБЛ при отсутствии влияния на СД 2 типа, особенно при генотипе ТТ.

Key words:

treatment, statins, chronic obstructive pulmonary disease, type 2 diabetes mellitus.

Clinical and experimental pathology. 2020. Vol.19, №1 (71). P.119-126.

DIFFERENTIAL ATORVASTATIN APPLICATION IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE WITH ASSOCIATED TYPE 2 DIABETES

N.V. Chernetskaya, A.I. Fediv, A.Ya. Stupnitskaya

Objective. The aim of the research was to study the effectiveness of the differentiated use of atorvastatin in the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with concomitant type 2 diabetes mellitus (DM).

Material and methods. We examined 49 patients with COPD and concomitant type 2 diabetes, who were divided into 2 groups. The first group (26 patients) received 40 mg of atorvastatin against a background of basic treatment, the second group (23 patients) received 20 mg of atorvastatin for 6 months. Evaluation of the effectiveness of the therapy was carried out according to the CAT test, the test with 6-minute walking, the integral BODE index, according to the results of spirometry and bioimpedansometry. At the beginning and at the end of treatment, the parameters of the blood lipid spectrum, carbohydrate metabolism, the functional state of the endothelium, as well as the level of C-reactive protein (CRP) in the blood serum were determined. Genotyping of the polymorphic variant C3435T of the MDR1 gene was carried out followed by assessment of the distribution of genotypes and alleles between groups using the two-sided Pearson chi-square test (χ^2).

Results. It was found that when using 40 mg of atorvastatin for six months of treatment in patients with COPD with concomitant type 2 diabetes, there was an improvement in the life quality according to the CAT test for the CC and CT genotypes, increased exercise tolerance for the CT genotype and a decrease in the integral BODE index regardless of genotype. A decrease in BMI and % fat mass was observed with the TT genotype. However, this therapy led to deterioration in carbohydrate metabolism (a significant increase in fasting glucose and after 2 hours). The level of total cholesterol (cholesterol) and cholesterol low density lipoproteins (LDL) significantly decreased with the TT genotype. With this genotype, the level of nitrates / nitrites increased significantly compared with the SS and ST genotype. CRP decreased regardless of genotype.

The use of atorvastatin at a dose of 20 mg in the treatment of patients with COPD with concomitant type 2 diabetes mellitus leads to an improvement in the course of COPD with concomitant type 2 diabetes, especially in the presence of the T allele (decrease in the number of scores on the CAT test, increased exercise tolerance, decreased integral BODE index), improving the lipid spectrum of the blood and the functional state of the endothelium in the absence of an effect on carbohydrate metabolism (indicators did not significantly change at the end of treatment).

Conclusion. It has been found that in patients with COPD with concomitant type 2

diabetes, an association of the response to treatment with atorvastatin with the C3435T polymorphism of the MDR1 gene was established. The use of atorvastatin at a dose of 20 mg improved the course of COPD in the absence of an effect on type 2 diabetes, especially with the TT genotype.

Вступ

Останнім часом значну увагу приділяють вивченню питання щодо персоналізованої терапії при багатьох захворюваннях внутрішніх органів, яка враховує фармакогенетичну взаємодію з лікарськими засобами [1].

Установлено, що у хворих на ХОЗЛ частота коморбідної патології, зокрема ССЗ та ЦД типу 2, є вищою, що зумовлено, насамперед, розвитком системного запалення [2]. Відомо, що холестеринзнижувальна терапія є центральною ланкою у первинній та вторинній профілактиці серцево-судинних захворювань (ССЗ) [3]. Чисельними дослідженнями доведено ефективність терапії статинами не тільки у якості корекції дисліпідемії, але й як протизапальні, антиоксидантні та інші плейотропні ефекти [4, 5, 6, 7, 8]. Цікавим напрямком стало вивчення ролі поліморфізму генів, зокрема поліморфного варіанта С3435Т гена MDR1 у ефективності і безпечності використання статинів [1]. Дані в літературі є суперечливими: ряд авторів вказують про залежність від цього поліморфізму гена, проте інші не знаходили такої залежності [3, 9].

Отже, вивчення ролі поліморфного варіанта С3435Т гена MDR1 в ефективності терапії статинами у хворих із дисліпідемією, зокрема при ХОЗЛ та ЦД типу 2, є актуальним.

Мета дослідження

Вивчити ефективність диференційованого застосування аторвастатину у лікуванні хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), поєднане з цукровим діабетом (ЦД) типу 2.

Матеріали і методи дослідження

У дослідження включені 49 пацієнтів із ХОЗЛ та супутнім ЦД типу 2, які були розподілені на 2 групи. Перша група (26 хворих) отримувала 40 мг аторвастатину впродовж 6 місяців лікування. Друга група (23 пацієнти) – шестимісячне лікування 20 мг аторвастатину. Усі пацієнти відповідали критеріям включення та виключення з дослідження. Діагноз ХОЗЛ та ЦД типу встановлювали відповідно до міжнародних та національних рекомендацій. Критерії включення пацієнтів у дослідження: вік пацієнтів більше 40 років, співвідношення ОФВ1/ФЖЕЛ менше 0,7, група пацієнтів В та D, III і IV стадія, за класифікацією GOLD, наявність змін ліпідного обміну, компенсований ЦД типу 2.

Оцінку ефективності терапії проводили за САТ-тестом, тестом із 6-хвилинною ходьбою, інтегральним індексом BODE, спірометрією (спірограф "BTL 08 Spiro Pro" (Великобританія), біоімпедансометрією (портативний апарат BC-601 (TANITA, Японія).

На початку та наприкінці лікування проводили визначення показників ліпідного спектра крові (загальний ХС, тригліцероли (ТГ), ХС ЛПНЦ, ХС

ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЦ) та ХС ЛПВЦ), вуглеводного обміну (глюкоза в крові натще, глікозильований гемоглобіном (HbA1c)), функціонального стану ендотелію (вміст у крові стабільних метаболітів монооксиду нітрогена (нітритів/нітратів), ET-1, КЦЗЕ), а також рівня СРБ (Humateх CRP «HUMAN», Німеччина).

Для молекулярно-генетичних досліджень геному ДНК виділяли з периферійної крові. Генотипування поліморфного варіанта С3435Т гена MDR1 за протоколом Turgut S. et al. Для оцінки розподілу генотипів і алелів між групами використовували двосторонній тест Пірсона хі-квадрат (χ^2). Розрахунки проводились з використанням програми Statistica, версія 10,0.

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз САТ-тесту у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 в динаміці лікування 40 мг аторвастатину показав, що за СС генотипу змін не спостерігалось, проте при генотипі СТ та ТТ після лікування загальна сума балів знизилась на 37,4 та 66,9% відповідно ($p < 0,05$) (табл. 1). Тест із 6-хвилинною ходьбою достовірно змінювався тільки за генотипу СТ (зріс на 25,2%, $p < 0,05$). Інтегральний індекс BODE в динаміці лікування знижувався у всіх групах пацієнтів незалежно від генотипу (СС – у 1,9 раза, СТ – на 57,1%, ТТ – на 59,2%, $p < 0,05$). При оцінці складу тіла встановлено, що ІМТ та % жирової маси вірогідно знижувалися тільки за генотипу ТТ на 9,4%, $p < 0,05$.

Варто зазначити, що при використанні аторвастатину у дозі 40 мг впродовж шести місяців у лікуванні хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 спостерігалось вірогідне зростання в крові глюкози натще за генотипу СС на 18,1%, за СТ-генотипу – на 12,2% та за ТТ-генотипу – на 14,4%, $p < 0,05$. Рівень глюкози в крові через 2 години вірогідно зростав в динаміці лікування за генотипу ТТ на 16,9%, $p < 0,05$. При оцінці показників ліпідного спектра крові в динаміці лікування 40 мг аторвастатину впродовж шести місяців лікування показав достовірне зниження рівня ЗХ у всіх групах хворих, проте найнижчі показники були серед хворих із ТТ-генотипом (знижувався на 83,5%, $p < 0,05$). Рівень ХЛ ЛПНЦ та ХЛ ЛПДНЦ у сироватці крові вірогідно знижувалися за генотипу СС на 25,9% та 67,5% відповідно, $p < 0,05$, за генотипу СТ на 23,0% та на 47,1% відповідно, $p < 0,05$, за генотипу ТТ на 34,4% та на 62,5% відповідно, $p < 0,05$. ХЛ ЛПВЦ у сироватці крові в динаміці лікування вірогідних змін не зазнавав. Тригліцероли сироватки крові в динаміці лікування знижувались за генотипу СС на 65,9% та за генотипу ТТ на 49,7%, $p < 0,05$.

При аналізі показників функціонального стану ендотелію встановлено, що КЦЗЕ вірогідно знижувалась у всіх групах хворих незалежно від

Динаміка змін показників у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім цукровим діабетом типу 2 при застосуванні 40 мг аторвастатину залежно від поліморфізму гена MDR1 (C3435T)

Параметри	CC n=7		CT n=12		TT n=7	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
САТ, бали	16,15±2,46	14,00±3,13 p>0,05	21,75±2,13	15,83±1,62 p<0,05	23,86±3,81	14,29±3,64 p<0,05
Тест з 6-хвилинною ходьбою	270,71±28,84	348,57±51,43 p>0,05	265,00±25,18	354,17±23,27 p<0,05	274,29±26,89	292,14±24,10 p>0,05
Індекс BODE	6,43±0,43	3,40±0,65 p<0,05	5,50±0,71	3,50±0,51 p<0,05	2,86±0,87	3,14±0,63 p<0,05
ІМТ, кг/м ²	35,62±1,85	32,09±1,69 p>0,05	34,08±1,35	31,31±1,01 p>0,05	32,07±0,57	29,31±1,20 p<0,05
% вмісту жиру в організмі	29,83±2,17	30,23±3,84 p>0,05	33,48±2,19	28,48±2,50 p>0,05	29,30±2,57	27,00±1,96 p<0,05
Рівень вісцерального жиру	18,00±2,09	14,00±1,29 p>0,05	15,33±1,08	13,33±1,01 p>0,05	14,14±1,08	13,43±0,61 p>0,05
Глюкоза натше, ммоль/л	6,47±0,87	7,9±1,25 p<0,05	7,15±0,60	8,14±0,78 p<0,05	7,54±0,91	8,81±0,92 p<0,05
Глюкоза через 2 години, ммоль/л	8,86±1,89	9,60±1,80 p>0,05	8,52±1,32	8,27±1,53 p>0,05	10,36±1,87	12,47±2,09 p<0,05
HbA _{1c} , %	6,60±0,73	7,20±0,21 p>0,05	5,97±0,41	5,71±0,38 p>0,05	6,83±0,52	8,47±0,71 p<0,05
Загальний холестерин, ммоль/л	7,47±0,49	4,91±0,20 p<0,05	6,15±0,44	4,89±0,25 p<0,05	6,90±0,41	3,76±0,35 p<0,05
Тригліцероли, ммоль/л	2,87±0,36	1,73±0,05 p<0,05	2,29±0,25	1,80±0,07 p>0,05	2,89±0,29	1,93±0,24 p<0,05
Холестерин ліпопротеїнів низької щільності, ммоль/л	61,00±2,61	48,42±1,31 p<0,05	64,17±5,43	52,17±2,17 p<0,05	77,00±4,56	57,29±4,08 p<0,05
Холестерин ліпопротеїнів високої щільності, ммоль/л	0,99±0,03	1,04±0,07 p>0,05	1,11±0,10	1,13±0,07 p>0,05	0,88±0,05	0,81±0,03 p>0,05
Холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності, ммоль/л	1,29±0,16	0,77±0,03 p<0,05	1,03±0,11	0,70±0,06 p<0,05	1,30±0,13	0,80±0,07 p<0,05
Кількість циркулюючих злущених ендотеліоцитів, 10 ⁴ /л	20,14±1,75	7,71±0,68 p<0,05	20,67±1,54	8,75±0,82 p<0,05	20,57±1,74	11,14±0,96 p<0,05
Рівень нітратів/нітритів, мкмоль/л	16,39±1,78	25,13±1,99 p<0,05	15,74±1,34	21,90±1,76 p<0,05	11,29±1,88	20,97±2,38 p<0,05
C-реактивний білок	8,00±1,46	4,32±0,94 p<0,05	7,41±1,02	3,73±0,56 p<0,05	8,09±1,46	4,29±0,81 p<0,05

Таблиця 2

Динаміка змін показників у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім цукровим діабетом типу 2 при застосуванні 20 мг аторвастатину залежно від поліморфізму гена MDR1

Параметри	CC n=6		CT n=11		TT n=6	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
САТ, бали	16,17±4,40	11,67±2,74 p>0,05	17,45±2,24	14,18±2,14 p<0,05	23,17±4,48	12,50±2,93 p<0,05
Тест з 6-хвилинною ходьбою	331,67±39,45	356,67±45,95 p>0,05	287,27±19,64	324,09±20,01 p<0,05	330,00±69,67	360,00±66,97 p<0,05
Індекс BODE	4,50±0,76	3,67±0,71 p>0,05	4,91±0,51	2,91±0,44 p<0,05	6,33±1,33	4,00±0,87 p<0,05
ІМТ, кг/м ²	34,43±1,96	28,07±1,11 p<0,05	34,12±0,95	29,62±0,62 p<0,05	34,28±2,73	32,17±2,14 p<0,05
% вмісту жиру в організмі	28,38±1,60	22,15±1,16 p<0,05	31,05±2,45	29,77±2,05 p=0,05	31,42±4,81	29,00±3,66 p<0,05
Рівень вісцерального жиру	16,50±1,54	12,33±0,67 p>0,05	15,55±0,95	14,00±0,63 p<0,05	16,50±1,23	14,00±0,68 p<0,05
Глюкоза натще, ммоль/л	6,98±1,14	6,45±0,57 p>0,05	7,76±0,71	7,05±0,62 p>0,05	8,14±0,83	6,92±0,57 p>0,05
Глюкоза через 2 години, ммоль/л	9,10±1,98	5,42±0,21 p>0,05	8,66±1,36	8,48±1,21 p>0,05	9,08±2,08	8,62±1,68 p>0,05
HbA _{1c} , %	7,20±1,14	6,23±1,02 p>0,05	6,07±0,59	6,47±0,47 p>0,05	5,08±0,57	5,45±0,37 p>0,05
Загальний холестерин, ммоль/л	7,28±0,52	4,63±0,15 p<0,05	6,23±0,18	5,17±0,16 p<0,05	6,77±0,48	4,82±0,20 p<0,05
Тригліцероли, ммоль/л	2,68±0,25	1,68±0,19 p<0,05	2,51±0,14	1,81±0,07 p<0,05	2,60±0,20	1,62±0,26 p<0,05
Холестерин ліпопротеїнів низької щільності, ммоль/л	78,33±4,67	48,00±1,61 p<0,05	75,91±3,25	58,91±2,09 p<0,05	83,50±5,52	60,17±2,94 p<0,05
Холестерин ліпопротеїнів високої щільності, ммоль/л	0,93±0,07	1,67±0,08 p<0,05	0,95±0,03	0,97±0,04 p>0,05	0,87±0,06	0,85±0,07 p>0,05
Холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності, ммоль/л	1,21±0,11	0,76±0,09 p<0,05	1,13±0,06	0,82±0,03 p<0,05	1,17±0,09	0,86±0,08 p<0,05
Кількість циркулюючих злущених ендотеліоцитів, 10 ⁴ /л	18,17±1,28	8,17±0,60 p<0,05	18,27±1,62	11,73±1,28 p<0,05	15,20±1,43	10,80±1,69 p<0,05
Рівень нітратів/нітритів, мкмоль/л	18,00±1,55	21,48±2,20 p>0,05	12,47±1,25	22,62±1,48 p<0,05	13,07±1,33	21,42±1,92 p<0,05
C-реактивний білок	8,00±1,26	5,68±1,53 p>0,05	8,09±1,17	3,65±0,69 p<0,05	9,60±1,47	3,80±1,11 p<0,05

генотипу (СС – у 2,6 раза СТ – у 2,4 раза та ТТ – у 1,8 раза, $p < 0,05$). Рівень нітратів/нітритів вірогідно зростав за генотипу СС на 34,8% та за генотипу СТ на 28,1%, водночас за генотипу ТТ спостерігалось зростання у 1,9 раза, $p < 0,05$. СРБ у сироватці крові в динаміці лікування 40 мг аторвастатину впродовж шести місяців значно знижувався у всіх групах хворих (за генотипу СС у 1,9 раза, за генотипу СТ у 2,0 раза та за генотипу ТТ у 1,9 раза, $p < 0,05$).

При оцінці САТ- тесту в динаміці лікування 20 мг аторвастатину у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 встановлено, що вірогідне зниження загальної кількості балів було за наявності Т- алелю (СТ – на 23,1% та ТТ у 1,9 раза, $p < 0,05$) (табл. 2). Також у цій категорії хворих нами встановлено вірогідне зростання відстані, пройденої хворими за шість хвилин: за генотипу СТ – на 11,4; та за генотипу ТТ – на 8,3%, $p < 0,05$. Інтегральний індекс BODE вірогідно знижувався у хворих за генотипу СТ на 68,7% та за генотипу ТТ – на 58,3%, $p < 0,05$. Аналіз показників біоімпедансометрії в динаміці лікування показав вірогідне зниження ІМТ за генотипу СС – на 22,7%, за генотипу СТ – на 15,2% та генотипу ТТ – на 6,6%, $p < 0,05$. % жирової маси вірогідно знижувався за генотипу СС на 28,1% та за генотипу ТТ – на 8,3%, $p < 0,05$. Рівень вісцерального жиру вірогідно знижувався за наявності алелю Т (СТ генотип – на 11,1% та ТТ генотип – 17,9%, $p < 0,05$). Слід зауважити, що при використанні 20 мг аторвастатину впродовж шести місяців у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 не спостерігалось достовірних змін з боку показників вуглеводного обміну. Водночас нами відзначено вірогідне покращення показників ліпідного спектру крові. Зокрема, рівень ЗХ знижувався за СС генотипу у 1,6 раза, за генотипу СТ – на 20,5% та за генотипу ТТ – на 40,5%, $p < 0,05$. ХЛ ЛПНЩ та ХЛ ЛПДЩ сироватки крові вірогідно знижувалися в динаміці лікування у всіх групах хворих незалежно від генотипу (за СС генотипу – на 63,2 та 59,2% відповідно, за СТ генотипу – на 28,9 та 37,8% відповідно та за генотипу ТТ – на 38,8 та 36,0% відповідно, $p < 0,05$). ХЛ ЛПВЩ вірогідно зростав тільки за генотипу СС на 44,3%, $p < 0,05$. Тригліцероли сироватки крові в динаміці лікування 20 мг аторвастатину вірогідно знижувалися за генотипу СС в 1,6 раза, за генотипу СТ – у 1,4 раза та за генотипу ТТ – у 1,6 раза, $p < 0,05$).

Аналіз показників ендотеліальної дисфункції показав значне вірогідне зниження КЦЗЕ у крові за генотипу СС у 2,2 раза, за генотипу СТ – у 1,6 раза та за генотипу ТТ – у 1,4 раза, $p < 0,05$. Рівень нітратів/нітритів у крові в динаміці лікування вірогідно зростав при наявності Т алелю (за генотипу СТ у 1,8 раза та за генотипу ТТ – у 1,6 раза, $p < 0,05$). У цій групі хворих також спостерігалось значне вірогідне зниження рівня СРБ у сироватці крові (за СТ генотипу – у 2,2 раза та за генотипу ТТ – у 2,5 раза, $p < 0,05$).

Відомо, що глікопротеїн-Р є аденозитрифосфат (АТФ)-залежним насосом, експресується шляхом поляризації у плазматичній мембрані клітин бар'єрів та органів виділення, де здійснює протекторну та

елімінаційну функції. Р-глікопротеїн – продукт гена MDR1, який локалізований у 7-й хромосомі. Цей ген має понад 20 поліморфізмів (mona). Найбільше клінічне значення – у поліморфного маркера С3435Т [10].

Попередні дослідження продемонстрували залежність відповіді лікування аторвастатином від поліморфного варіанта С3435Т гена MDR1 [1].

За результатами нашого дослідження встановлено, що при використанні 40 мг аторвастатину впродовж шести місяців лікування у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 спостерігалось покращення якості життя за САТ- тестом за генотипу СС та СТ, зростання толерантності до фізичного навантаження за генотипу СТ та зниження інтегрального індексу BODE незалежно від генотипу. Зниження ІМТ та % жирової маси було за генотипу ТТ. Проте ця терапія призводила до погіршення показників вуглеводного обміну (вірогідне зростання глюкози натще та через 2 години). Рівень ЗХ та ХЛ ЛПНЩ значно знижувались за ТТ-генотипу. При цьому генотипі рівень нітратів/нітритів значно зростав порівняно із СС та СТ- генотипом. СРБ знижувався незалежно від генотипу.

Встановлено, що за генотипу ТТ знижена експресія гена MDR1 у дванадцятипалій кишці, у нирках, призводить до сповільнення виведення лікарських засобів-субстратів глікопротеїну-Р, яким є аторвастатин [10]. Отже, за віказаного генотипу буде спостерігатися вища плазматична концентрація аторвастатину [11].

Ряд досліджень показало, що при гомозиготному генотипі спостерігалось краща відповідь на лікування аторвастатином [12-16].

Використання у лікуванні хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 аторвастатину у дозі 20 мг призводить до покращення перебігу ХОЗЛ, поєднаного із ЦД типу 2, особливо за наявності алелю Т (зниження кількості балів за САТ тестом, зростання толерантності до фізичного навантаження, зниження інтегрального індексу BODE), покращення ліпідного спектру крові та функціонального стану ендотелію за відсутності впливу на вуглеводний обмін (показники достовірно не змінювались наприкінці лікування).

Встановлено, що застосування аторвастатину впродовж одного місяця у пацієнтів із ТТ генотипом супроводжувалося істотнішим збільшенням концентрації ХЛ ЛПВЩ, ніж за генотипу СС. Водночас показано, що після лікування аторвастатином ТТ генотип асоціювався із нижчим, порівняно із пацієнтами із СТ та СС генотипом, рівнем ХЛ ЛПНЩ.

Висновки

У хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєднане із ЦД типу 2, встановлена асоціація відповіді на лікування аторвастатином із поліморфізмом С3435Т гена MDR1. Застосування аторвастатину у дозі 20 мг покращувало перебіг ХОЗЛ за відсутності впливу на ЦД типу 2, особливо за генотипу ТТ.

Перспективи подальших досліджень

Полягають у пошуках засобів подальшої оптимізації лікування хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєднане із ЦД типу 2, з урахуванням генотипу.

Список літератури

1. Казаков РЕ, Евтеев ВА, Муслимова ОВ, Мазеркина ИА, Демченкова ЕЮ, Ших ЕВ. Перспективы использования полиморфизма С3435Т гена Р-гликопротеина ABCB1 в персонализированной медицине. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2017;7(4):212-20.
2. Rabe KF, Watz H. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2017;389(10082):1931-40. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31222-9
3. Li Q, Hong J, Wu J, Huang ZX, Li QJ, Yin RX, et al. The role of common variants of ABCB1 and CYP7A1 genes in serum lipid levels and lipid-lowering efficacy of statin treatment: a meta-analysis. *J Clin Lipidol*. 2014;8(6):618-29. doi: 10.1016/j.jacl.2014.07.010
4. Zhang W, Zhang Y, Li CW, Jones P, Wang C, Fan Y. Effect of statins on COPD: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest*. 2017;152(6):1159-68. doi: 10.1016/j.chest.2017.08.015
5. Balaguer C, Peralta A, Ríos Á, Iglesias A, Valera JL, Noguera A, et al. Effects of simvastatin in chronic obstructive pulmonary disease: Results of a pilot, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Contemp Clin Trials Commun*. 2016;2:91-6. doi: 10.1016/j.conctc.2015.12.008
6. Mroz RM, Lisowski P, Tycinska A, Bierla J, Trzeciak PZ, Minarowski L, et al. Anti-inflammatory effects of atorvastatin treatment in chronic obstructive pulmonary disease. A controlled pilot study. *J Physiol Pharmacol*. 2015;66(1):111-28.
7. Walton GM, Stockley JA, Griffiths D, Sadhra CS, Purvis T, Sapey E. Repurposing treatments to enhance innate immunity. Can statins improve neutrophil functions and clinical outcomes in COPD? *J Clin Med* [Internet]. 2016[cited 2020 Mar 23];5(10):89. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5086591/pdf/jcm-05-00089.pdf> doi: 10.3390/jcm5100089
8. Citgez E, van der Palen J, Koehorst-ter Huurne K, Movig K, van der Valk P, Brusse-Keizer M. Statins and morbidity and mortality in COPD in the COMIC study: a prospective COPD cohort study. *BMJ Open Respir Res* [Internet]. 2016[cited 2020 Mar 21];3(1):e000142. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4932311/pdf/bmjresp-2016-000142.pdf> doi: 10.1136/bmjresp-2016-000142
9. Alzoubi KH, Khabour OF, Al-azzam SI, Mayyas F, Mhaidat NM. The role of Multidrug Resistance-1 (MDR1) variants in response to atorvastatin among Jordanians. *Cytotechnology*. 2015;67(2):267-74. doi: 10.1007/s10616-013-9682-z
10. Хайтович МВ. Транспортёр лікарських засобів глікопротеїн-р: клінічне значення. *Медична наука України*. 2016;12(1-2):86-93.
11. León-Cachón RB, Ascacio-Martínez JA, Gamino-Peña ME, Cerda-Flores RM, Meester I, Gallardo-Blanco HL, et al. A pharmacogenetic pilot study reveals MTHFR, DRD3, and MDR1 polymorphisms as biomarker candidates for slow atorvastatin metabolizers. *BMC Cancer* [Internet]. 2016[cited 2020 Mar 23];16(1):74. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4746878/pdf/12885_2016_Article_2062.pdf doi: 10.1186/s12885-016-2062-2
12. Shabana MF, Mishriki AA, Issac MSM, Bakhom SW. Do MDR1 and SLCO1B1 polymorphisms influence the therapeutic response to atorvastatin? A study on a cohort of Egyptian patients

with hypercholesterolemia. *Mol Diagn Ther*. 2013;17(5):299-309. doi: 10.1007/s40291-013-0038-3

13. Ulvestad M, Skottheim IB, Jakobsen GS, Bremer S, Molden E, Åsberg A, et al. Impact of OATP1B1, MDR1, and CYP3A4 expression in liver and intestine on interpatient pharmacokinetic variability of atorvastatin in obese subjects. *Clin Pharmacol Ther*. 2013;93(3):275-82. doi: 10.1038/clpt.2012.261
14. Fukunaga, K, Nakagawa H, Ishikawa T, Kubo M, Mushiroda T. ABCB1 polymorphism is associated with atorvastatin-induced liver injury in Japanese population. *BMC Genet* [Internet]. 2016[cited 2020 Mar 23];17(1):79. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4906899/pdf/12863_2016_Article_390.pdf doi: 10.1186/s12863-016-0390-5
15. Alfonsi JE, Hegele RA, Gryn SE. Pharmacogenetics of lipid-lowering agents: precision or indecision medicine? *Curr Atheroscler Rep* [Internet]. 2016[cited 2020 Mar 21];18(5):24. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11883-016-0573-6> doi: 10.1007/s11883-016-0573-6
16. Raymakers AJ, Sadatsafavi M, Sin DD, De Vera MA, Lynd LD. The impact of statin drug use on all-cause mortality in patients with COPD: a population-based cohort study. *Chest*. 2017;152(3):486-93. doi: 10.1016/j.chest.2017.02.002

References

1. Kazakov RE, Evteev VA, Muslimova OV, Mazerkina IA, Demchenkova EY, Shikh EV. Perspektivy ispol'zovaniya polimorfizma C3435T gena P-glikoproteina ABCB1 v personalizirovannoy meditsine [Prospects of using C3435T polymorphism in the ABCB1 gene encoding P-glycoprotein in personalised medicine]. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2017;7(4):212-20. (in Russian)
2. Rabe KF, Watz H. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2017;389(10082):1931-40. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31222-9
3. Li Q, Hong J, Wu J, Huang ZX, Li QJ, Yin RX, et al. The role of common variants of ABCB1 and CYP7A1 genes in serum lipid levels and lipid-lowering efficacy of statin treatment: a meta-analysis. *J Clin Lipidol*. 2014;8(6):618-29. doi: 10.1016/j.jacl.2014.07.010
4. Zhang W, Zhang Y, Li CW, Jones P, Wang C, Fan Y. Effect of statins on COPD: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest*. 2017;152(6):1159-68. doi: 10.1016/j.chest.2017.08.015
5. Balaguer C, Peralta A, Ríos Á, Iglesias A, Valera JL, Noguera A, et al. Effects of simvastatin in chronic obstructive pulmonary disease: Results of a pilot, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Contemp Clin Trials Commun*. 2016;2:91-6. doi: 10.1016/j.conctc.2015.12.008
6. Mroz RM, Lisowski P, Tycinska A, Bierla J, Trzeciak PZ, Minarowski L, et al. Anti-inflammatory effects of atorvastatin treatment in chronic obstructive pulmonary disease. A controlled pilot study. *J Physiol Pharmacol*. 2015;66(1):111-28.
7. Walton GM, Stockley JA, Griffiths D, Sadhra CS, Purvis T, Sapey E. Repurposing treatments to enhance innate immunity. Can statins improve neutrophil functions and clinical outcomes in COPD? *J Clin Med* [Internet]. 2016[cited 2020 Mar 23];5(10):89. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5086591/pdf/jcm-05-00089.pdf> doi: 10.3390/jcm5100089
8. Citgez E, van der Palen J, Koehorst-ter Huurne K, Movig K, van der Valk P, Brusse-Keizer M. Statins and morbidity and mortality in COPD in the COMIC study: a prospective COPD cohort study. *BMJ Open Respir Res* [Internet]. 2016[cited 2020 Mar 21];3(1):e000142. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4932311/pdf/bmjresp-2016-000142.pdf>

pdf doi: 10.1136/bmjresp-2016-000142

309. doi: 10.1007/s40291-013-0038-3

9. Alzoubi KH, Khabour OF, Al-azzam SI, Mayyas F, Mhaidat NM. The role of Multidrug Resistance-1 (MDR1) variants in response to atorvastatin among Jordanians. *Cytotechnology*. 2015;67(2):267-74. doi: 10.1007/s10616-013-9682-z
10. Khaitovych MV. Transporter likars'kykh zasobiv hlikoprotein-r: klinichne znachennia [Drug transporter glycoprotein-p: clinical relevance]. *Medical Science of Ukraine*. 2016;12(1-2):86-93. (in Ukrainian)
11. León-Cachón RB, Ascacio-Martínez JA, Gamino-Peña ME, Cerda-Flores RM, Meester I, Gallardo-Blanco HL, et al. A pharmacogenetic pilot study reveals MTHFR, DRD3, and MDR1 polymorphisms as biomarker candidates for slow atorvastatin metabolizers. *BMC Cancer* [Internet]. 2016[cited 2020 Mar 23];16(1):74. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4746878/pdf/12885_2016_Article_2062.pdf doi: 10.1186/s12885-016-2062-2
12. Shabana MF, Mishriki AA, Issac MSM, Bakhom SW. Do MDR1 and SLCO1B1 polymorphisms influence the therapeutic response to atorvastatin? A study on a cohort of Egyptian patients with hypercholesterolemia. *Mol Diagn Ther*. 2013;17(5):299-309.
13. Ulvestad M, Skottheim IB, Jakobsen GS, Bremer S, Molden E, Åsberg A, et al. Impact of OATP1B1, MDR1, and CYP3A4 expression in liver and intestine on interpatient pharmacokinetic variability of atorvastatin in obese subjects. *Clin Pharmacol Ther*. 2013;93(3):275-82. doi: 10.1038/clpt.2012.261
14. Fukunaga, K, Nakagawa H, Ishikawa T, Kubo M, Mushirola T. ABCB1 polymorphism is associated with atorvastatin-induced liver injury in Japanese population. *BMC Genet* [Internet]. 2016[cited 2020 Mar 23];17(1):79. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4906899/pdf/12863_2016_Article_390.pdf doi: 10.1186/s12863-016-0390-5
15. Alfonsi JE, Hegele RA, Gryn SE. Pharmacogenetics of lipid-lowering agents: precision or indecision medicine? *Curr Atheroscler Rep* [Internet]. 2016[cited 2020 Mar 21];18(5):24. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11883-016-0573-6> doi: 10.1007/s11883-016-0573-6
16. Raymakers AJ, Sadatsafavi M, Sin DD, De Vera MA, Lynd LD. The impact of statin drug use on all-cause mortality in patients with COPD: a population-based cohort study. *Chest*. 2017;152(3):486-93. doi: 10.1016/j.chest.2017.02.002

Відомості про авторів:

Чернецька Н.В. – аспірант кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», Чернівці, Україна.

Федів О.І. – завідувач кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», Чернівці, Україна.

Ступницька Г.Я. – професор кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», Чернівці, Україна.

Сведения об авторах:

Чернецкая Н.В. – аспирант кафедры внутренней медицины и инфекционных заболеваний ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», Черновцы, Украина.

Федив А.И. – заведующий кафедрой внутренней медицины и инфекционных болезней ВГУЗ «Буковинский государственный медицинский университет», Черновцы, Украина.

Ступницкая А.Я. – профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ВГУЗ «Буковинский государственный медицинский университет», Черновцы, Украина.

Information about the authors:

Chernetska N.V. – post-graduate student of the Department of Internal Medicine and Infection Diseases of HSEI of Ukraine “Bukovinian State Medical University”, Chernivtsi, Ukraine.

Fediv O.I. – the head of the Department of Internal Medicine and Infection Diseases of HSEI of Ukraine “Bukovinian State Medical University”, Chernivtsi, Ukraine.

Stupnytska H.Ya. – professor of the Department of Propedeutics of Internal Diseases of HSEI of Ukraine “Bukovinian State Medical University”, Chernivtsi, Ukraine.

Стаття надійшла до редакції 16.01.2020

Рецензент – проф. Хухліна О.С.

© Чернецька Н.В., Федів О.І., Ступницька Г.Я., 2020

