

УДК 616.12-005.4-036.12:616.379-008.64]+615.252.34

**Г.А. Игнатенко, А.Э. Багрий, Е.В. Шукина, Е.С. Михайличенко,
А.В. Приколота, А.Ю. Андрусак**

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М.Горького», Донецк

ВОЗМОЖНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ЛИЦ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Высокоатерогенные дислипидемии выявляются у больных с сахарным диабетом (СД) 2 типа с высокой частотой и представляют ведущий фактор ускоренного развития атеросклеротических сердечно-сосудистых поражений и неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза [1-3]. Среди присущих СД 2 типа нарушений липидного профиля наиболее типичными считают – повышение уровней триглицеридов (ТГ), малых крупных частиц холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), аполипопротеинов В (АпоВ) и С-III, липопротеина Lp(a), снижение ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и аполипопротеина А1 (АпоА1) [4-6]. Применение гиполипидемической терапии способно улучшить параметры липидного профиля, замедлить темп прогрессии атеросклеротических поражений сосудистой стенки и, что особенно важно, значительно уменьшить сердечно-сосудистый риск [7-10]. Наряду с более частым использованием высоких доз мощных статинов (таких как аторвастатин в дозах 40-80 мг/сут или розувастатин 20-40 мг/сут) в последние годы распространение для лиц высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска получает комбинированная гиполипидемическая терапия, включающая наряду со статинами также ингибитор всасывания холестерина в кишечнике – эзетимиб, ингибиторы фермента пропротеиновой конвертазы субтилизин/кинин 9-го типа (PCSK9), реже – другие нестатиновые гиполипидемические средства [2, 11-13]. Особое внимание обращает на себя эзетимиб, отличающийся достаточно удовлетворительной переносимостью и гиполипидемической эффективностью, а также наличием генерических производных (что делает его более доступным) [3, 9, 12]. В силу различных обстоятельств, до настоящего времени нестатиновые гиполипидемические препараты, в т.ч. эзетимиб, в отечественной клинической практике распространения не получили [12]. Следует отметить и недостаточную из-

ученность проблемы их применения в различных популяциях больных, в частности, при сочетании хронической ишемической болезни сердца (ИБС) и СД 2 типа [10, 13, 14]. У этой категории больных весьма ограничены данные о влиянии комбинированного гиполипидемического лечения с использованием эзетимиба на уровни АпоА1, АпоВ и Lp(a), а также на структурно-функциональные изменения сосудистой стенки [10, 15, 16].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение влияния комбинированной гиполипидемической терапии с использованием эзетимиба на параметры липидного спектра и структурно-функциональные показатели сосудистой стенки у больных с хронической ИБС в сочетании с СД 2 типа.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проспективное сравнительное рандомизированное исследование проведено у 68 больных (36 мужчин – 52,9% и 32 женщины – 47,1%) в возрасте от 42 до 81 года, в среднем 65,4±11,2 года. У всех больных имела место хроническая ИБС в сочетании с СД 2 типа. Диагноз ИБС устанавливали в 37 случаях на основании данных анамнеза о перенесенном инфаркте миокарда, в 19 наблюдениях – по данным коронарной ангиографии, демонстрировавшей значимые стенозы в бассейне ≥1 коронарной артерии, в остальных случаях – на основании наличия у больных характерных жалоб и анамнеза. Диагностику артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности проводили в соответствии с рекомендациями Российского Кардиологического Общества, диагноз СД 2 типа – на основании рекомендаций Российской Ассоциации Эндокри-

нологов [1, 7]. У всех больных выполняли стандартные общеклинические и биохимические лабораторные исследования, включая определение параметров липидного спектра (общего ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ). Использовали анализатор биохимический фотометрический кинетический АБХФк-02-«НПП-ТМ» (Би Ан) и наборы производства Россия и Молдавия. Среди липидных параметров с помощью иммуноферментного метода определяли уровни АпоА1 (Human Apo A1 ELISA Kit, США), АпоВ (Human Apo B ELISA Kit, США) и липопротеина (а) (Human Lp(a) ELISA Kit, США). Для иммуноферментных исследований использовали комплект оборудования (термостат-шейкер, промыватель-вошер, спектрофотометр) производства Sanofi Pasteur, Франция. Толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ) общей сонной артерии (ОСА), а также реакцию плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией оценивали общепринятыми методами с помощью аппарата General Electric LOGIQ V2 с датчиком 8-13 МГц.

Все вошедшие в исследование больные получали стандартные рекомендации по изменению образа жизни, а также соответствующие современным требованиям органопротекторные и сахароснижающие лекарственные препараты; они не имели противопоказаний к назначению применяемых медикаментозных средств. Больные были рандомизированы (метод конвертов) на 2 группы: группу А (39 человек), где в дополнение к указанным выше мерам в качестве гипополипидемического подхода применялись статины (аторвастатин 40-80 мг/сут или розувастатин 20-40 мг/сут), а также группу В (29 больных), где кроме статинов в тех же дозах, назначали эзетимиб 10 мг/сут. В последующем больные осуществляли визиты к врачу 1 раз в месяц, контроль уровней аминотрансфераз выполняли не реже 1 раза в 3 месяца. Продолжительность наблюдения составила 6 месяцев. При его завершении лабораторные и инструментальные исследования повторяли, оценивали эффективность и переносимость лечения. Статистическую обработку [17] проводили с помощью программы STATISTICA for Windows/version 10 / StatSoft, Inc. (2011 г.). Средние величины представляли как $M \pm$ стандартное отклонение, категориальные данные представляли в виде процентов (%). Различия считали статистически достоверными при значениях $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди наблюдавшихся больных стенокардия напряжения II функционального класса имела у 28 (41,2%) человек, III функционального класса – у 23 (33,8%), в 17 (25,0%) случаях – стенокар-

дия отсутствовала. Перенесенный инфаркт миокарда был у 37 (54,4%), процедуры коронарной реваскуляризации – у 28 (41,2%). Артериальная гипертензия была представлена в 49 (72,1%) наблюдениях, хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка – в 19 (27,9%). Средняя давность диабета составила $9,3 \pm 2,8$ года, средние уровни гликированного гемоглобина – $7,9 \pm 1,2\%$.

В группах А и В гипополипидемическое лечение удовлетворительно переносилось. В таблице представлена динамика клинико-лабораторных и инструментальных показателей на фоне лечения. Как видно из таблицы, в обеих группах гипополипидемическая терапия ассоциировалась с небольшим и статистически недостоверным повышением уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ), составившим в среднем 6-10% от исходных величин. При индивидуальном анализе динамики этого показателя отмечено, что у 3 (7,7%) больных группы А и у 2 (6,9%) – группы В на фоне лечения имело место повышение АЛТ до значений, превосходящих 3 верхних границы нормы. Во всех этих случаях доза статина была снижена в 2 раза, что сопровождалось снижением уровней АЛТ до нормальных в течение 2-6 недель без необходимости отмены гипополипидемического лечения. По данным литературы, умеренное повышение уровней АЛТ отмечается у 10-15% больных, получающих гипополипидемическую терапию, такое повышение не считают проявлением гепатотоксичности, специального лечения не предпринимают и обычно ограничиваются уменьшением дозы статина (нередко временным) [13, 14, 18]. Отметим, что предпринятое в настоящей работе достаточно интенсивное, в т.ч. комбинированное гипополипидемическое лечение оказалось достаточно безопасным в печеночном отношении у непростой категории больных – известно, что у весомой части лиц с СД 2 типа присутствует ассоциированная с диабетом неалкогольная жировая болезнь печени, которая нередко протекает с повышением уровней аминотрансфераз [6]. Обсуждая безопасность лечения больных в данной работе, необходимо отметить и отсутствие значимого повышения уровней гликированного гемоглобина как у больных в группе А (исходно $7,3 \pm 0,8$, через 6 месяцев – $7,1 \pm 0,7\%$), так и у больных в группе В (исходно $7,4 \pm 1,1$, через 6 месяцев – $7,3 \pm 0,9\%$), $p > 0,05$. Небольшое повышение гликемии на фоне применения статинов является достаточно известным феноменом. В анализе, включавшем данные 9 крупных исследований (суммарно 9696 больных) отмечено, что у лиц, уже имеющих диабет, повышение уровня гликированного гемоглобина, сопутствующе-

щее приему статинов, весьма умеренно, и составляет за 3,6 года лишь 0,12% [18]. Международные и отечественные эксперты подчеркивают, что это влияние значительно меньше благоприятного эффекта гиполипидемической терапии на сердечно-сосудистый прогноз; наличие небольшого повышения гликемии не должно рассматриваться как мотив для отказа от проведения жизнеспасующего гиполипидемического лечения у больных с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском, таких как лица с ИБС в сочетании с СД 2 типа [3, 13, 16].

Исходные значения анализируемых липидных показателей между группами А и Б существенно не различались (см. табл.). На фоне лечения имело место небольшое и статистически незначимое повышение уровней антиатерогенного ХС ЛПВП (в группе А на 14,2±3,4% от исходных величин и в группе Б – на 16,4±7,1%, p>0,05). В то же время в обеих группах лечение сопровождалось отчетливыми благоприятными изменениями других параметров липидного профиля, при этом степень выраженности таких позитивных сдвигов оказалась значимо выше в группе Б в сравнении с группой А. Так, в группе А снижение уровней ТГ и Lp(a), а также повышение антиатерогенного АпоА1 хотя и отмечалось, но оказалось статистически незначимым, в то время как в группе Б динамические позитивные изменения этих показателей были достоверными, все p<0,05. Что особенно важно в клиническом отношении, в группе Б значительно более глубокими оказались благоприят-

ные сдвиги наиболее атерогенных показателей липидного профиля. Более интенсивная комбинированная гиполипидемическая терапия с использованием эзетимиба (в группе Б) в сравнении с приемом только статинов без эзетимиба (в группе А) обеспечивала более выраженное снижение общего ХС (абсолютное снижение соответственно на 2,21±0,27 ммоль/л и на 1,74±0,32 ммоль/л; относительное снижение на 38,4±6,8% и на 27,3±5,6%), ХС ЛПНП (абсолютное снижение соответственно на 1,79±0,30 ммоль/л и на 1,28±0,21 ммоль/л; относительное снижение на 43,5±7,4% и на 31,1±6,9%) и АпоВ (абсолютное снижение на 0,28±0,09 мг/мл и на 0,12±0,04 мг/мл; относительное снижение на 24,3±8,1% и на 10,2±2,4%), для всех пар сравниваемых между группами А и Б признаков p<0,05.

Перечисленные положительные влияния на липидный профиль ассоциировались с благоприятными изменениями структурно-функциональных сосудистых показателей. В обеих группах было отмечено статистически значимое уменьшение ТКИМ ОСА и достоверное улучшение вазореактивности плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией (с уменьшением индекса ее резистивности); и вновь выраженность этих сдвигов была более значительной в группе Б в сравнении с группой А. Так, ТКИМ ОСА в группе Б и группе А снизилась в абсолютном выражении на 0,21±0,05 мм и на 0,12±0,03 мм, в относительном выражении – на 16,6±3,2% и на 8,0±2,7%; для процента изменений индекса резистивности плечевой ар-

Таблица.

Динамика показателей в ходе лечения, M±стандартное отклонение

Показатели	Группа А (n=39)			Группа Б (n=29)		
	До лечения	Δ к 6 мес лечения	% от исходного	До лечения	Δ к 6 мес лечения	% от исходного
АЛТ, ед/л	26,3±8,1	2,2±1,4	6,3±3,9	25,9±7,6	2,7±1,6	9,9±5,4
Общий ХС, ммоль/л	6,37±1,14	-1,74±0,32*	-27,3±5,6	6,43±1,27	-2,21±0,27**	-38,4±6,8#
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,14±0,73	-1,28±0,21*	-31,1±6,9	4,19±0,65	-1,79±0,30**	-43,5±7,4#
ТГ, ммоль/л	1,78±0,25	-0,13±0,04	-7,7±2,3	1,83±0,27	-0,34±0,09**	-18,4±4,2#
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,12±0,21	0,16±0,07	14,2±3,4	1,09±0,25	0,18±0,09	16,4±7,1
Апо А1, мг/мл	1,24±0,26	0,07±0,02	5,7±1,3	1,19±0,22	0,23±0,06**	17,5±3,2#
Апо В, мг/мл	1,15±0,24	-0,12±0,04*	-10,2±2,4	1,17±0,22	-0,28±0,09**	-24,3±8,1#
Lp(a), мкг/мл	187,3±41,2	-15,3±4,8	-8,3±1,9	193,8±52,7	-42,6±11,3**	-21,4±7,6#
ТКИМ ОСА, мм	1,27±0,29	-0,12±0,03*	-8,0±2,7	1,31±0,34	-0,21±0,05**	-16,6±3,2#
ИР ПА к 90 сек, %	-4,51±0,86	-1,41±0,32*	-31,4±8,5	-4,62±0,91	-2,72±0,57**	-59,7±10,4#

Примечания: * – динамика показателя в сравнении с исходным уровнем достоверна, p<0,05; # – различия между группами А и Б достоверны, p<0,05; ИР ПА – индекс резистивности плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией.

терии через 90 секунд в пробе с реактивной гиперемией снижение составило соответственно $2,72 \pm 0,57$, $1,41 \pm 0,32$, $59,7 \pm 10,4$ и $31,4 \pm 8,5\%$, все различия показателей между группами А и Б достоверны, $p < 0,05$.

Интенсивная гиполипидемическая терапия в настоящее время считается необходимой для многих больных с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском, при отсутствии непереносимости и противопоказаний [2, 5-7]. Среди компонентов гиполипидемической терапии привлекает внимание ингибитор абсорбции холестерина в кишечнике эзетимиб, который путем взаимодействия с белком NPC1L1 в микроворсинках тонкого кишечника блокирует захват ими как поступившего с едой, так и выведенного с желчью холестерина. При этом не нарушается всасывание других жирорастворимых нутриентов. Следствием этого действия эзетимиба является уменьшение поступления холестерина в печень, это приводит к увеличению количества рецепторов ЛПНП на поверхности гепатоцитов, повышению захвата ими ЛПНП из крови, следствием чего является снижение уровней ХС ЛПНП в циркуляции и в сосудистой стенке [3, 12].

Эзетимиб оказывает благоприятное влияние на сердечно-сосудистый прогноз. В масштабном исследовании IMPROVE-IT (18144 больных с острым коронарным синдромом, из них 4533 – с СД 2 типа) он продемонстрировал дополнительные к статину снижение ХС ЛПНП и улучшение сердечно-сосудистого прогноза; степень выраженности этих эффектов при у лиц с СД 2 типа оказалась даже выше, чем без диабета [16]. Несмотря на эти впечатляющие данные, особенности влияния эзетимиба на липидный профиль и на характер поражения сосудистой стенки остаются недостаточно изученными [3, 12, 16]. Полученные в настоящей работе данные о дополнительных позитивных эффектах комбинированного гиполипидемического лечения с использованием эзетимиба на уровни высокоатерогенных липидных фракций, а также на структурно-функциональные сосудистые параметры позволяют говорить о возможности его более широкого применения, возможно даже за пределами сферы его назначения, которую предписывают действующие рекомендации [3]. Возможно, что назначение эзетимиба может быть оправдано не только при недостаточной эффективности высоких (или максимально переносимых) доз статинов, либо при противопоказаниях к их назначению, но и в добавление к умеренным дозам статинов. Подобный вариант назначения препарата может обеспечить получение дополнительных позитивных эффектов на липидный

профиль, что в особенности может быть важным для лиц с комбинацией ИБС и СД 2 типа, которые с высокой частотой имеют атерогенные дислипидемии [14].

Далее нам представилось важным на основании полученных в настоящем проспективном исследовании данных установить критерии эффективности гиполипидемического лечения для лиц с хронической ИБС в сочетании с СД 2 типа. Для этого среди общего количества 69 больных, для которых имелись результаты 6-месячного наблюдения с регулярным приемом гиполипидемической терапии, была выделена группа лиц, у которых это лечение оказалось более эффективным, при удовлетворительной его переносимости. Критериями более высокой эффективности гиполипидемического лечения считали благоприятные изменения общего ХС, ХС ЛПНП, ТГ, ХС ЛПВП, ApoA1, ApoB, Lp(a), ТКИМ ОСА, процент изменения индекса резистивности плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией (учитывалось улучшение не менее чем 3 из перечисленных параметров не менее чем на 1 медиану от Δ соответствующих изменений), обязательно в сочетании с отсутствием повышения гликированного гемоглобина, отсутствием госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых причин и отсутствием побочных эффектов лечения. Удовлетворяли этим критериям более высокой эффективности лечения 41 (59,4%) больной.

При проведении статистической обработки материала с использованием критерия χ^2 установлено наличие связи более высокой эффективности гиполипидемического лечения со следующими параметрами: возрастом ≥ 60 лет ($\chi^2=13,7$, $p < 0,001$), давностью диабета ≥ 10 лет ($\chi^2=11,9$, $p < 0,001$), мужским полом ($\chi^2=10,4$, $p < 0,01$), наличием перенесенного инфаркта миокарда в анамнезе ($\chi^2=9,8$, $p < 0,01$), исходным уровнем ХС ЛПНП $\geq 4,0$ ммоль/л ($\chi^2=9,2$, $p < 0,05$), проведением комбинированного гиполипидемического лечения с использованием эзетимиба ($\chi^2=8,7$, $p < 0,05$). Подобной связи с другими анализировавшимися клинико-лабораторными и инструментальными параметрами больных, включая компенсацию СД 2 типа, функциональный класс стенокардии – выявлено не было, все $p > 0,05$. Таким образом, критериями более высокой эффективности гиполипидемического лечения при хронической ИБС в сочетании с СД 2 типа явились: возраст ≥ 60 лет, давность диабета ≥ 10 лет, мужской пол, наличие перенесенного инфаркта миокарда в анамнезе, исходный уровень ХС ЛПНП $\geq 4,0$ ммоль/л, проведение комбинированного гиполипидемического лечения с использованием эзетимиба.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование у больных с хронической ИБС в сочетании с СД 2 типа комбинированной гиполипидемической терапии, включающей высокие дозы статинов в сочетании с ингибитором абсорбции холестерина в кишечнике эзетимибом, удовлетворительно переносится и оказывает дополнительные благоприятные эффекты на показатели липидного профиля и структурно-функциональные сосудистые параметры. Ком-

плекс позитивных биохимических и органопротекторных эффектов такого лечения позволяет говорить о возможности его более широкого применения в клинической практике. Разработанные критерии прогнозирования более высокой эффективности гиполипидемического лечения могут быть использованы для улучшения лечебной тактики у больных с хронической ИБС и СД 2 типа.

Г.А. Игнатенко, А.Э. Багрий, Е.В. Шукина, Е.С. Михайличенко, А.В. Приколота, А.Ю. Андрусак

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

ВОЗМОЖНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ЛИЦ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Высокоатерогенные дислипидемии выявляются у больных с сахарным диабетом (СД) 2 типа с высокой частотой и представляют ведущий фактор ускоренного развития атеросклеротических сердечно-сосудистых поражений и неблагоприятного прогноза. Применение гиполипидемической терапии способно улучшить параметры липидного профиля, замедлить темп прогрессии атеросклеротических поражений сосудистой стенки и уменьшить сердечно-сосудистый риск. До настоящего времени нестатинные гиполипидемические препараты в широкой клинической практике не распространены.

Цель. Изучить влияние комбинированной гиполипидемической терапии с использованием эзетимиба на параметры липидного спектра и структурно-функциональные показатели сосудистой стенки у больных с хронической ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с СД 2 типа.

Материал и методы. Проспективное сравнительное рандомизированное исследование проведено у 68 больных хронической ИБС в сочетании с СД 2 типа. У всех больных определяли параметры липидного спектра, толщину комплекса интима-медиа общей сонной артерии и реакцию плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией. Больные методом конвертов были рандомизированы на 2 группы. В группе А (39 человек) в качестве гиполипидемического подхода применяли статины, в группе Б (29 больных) дополнительно к статинам назначали эзетимиб 10 мг/сут. Продолжительность наблюдения составила 6 месяцев. Статистическую обработку проводили с помощью программы STATISTICA for Windows/version 10 / StatSoft, Inc. (2011).

Результаты и обсуждение. В группах А и Б гиполипидемическое лечение удовлетворительно переносилось. В обеих группах отмечено небольшое, транзитное и статистически недостоверное повышение уровней аланинаминотрансферазы без необхо-

димости отмены лечения. В обеих группах отмечены отчетливые благоприятные изменения параметров липидного профиля, при этом степень выраженности позитивных сдвигов оказалась выше в группе Б в сравнении с группой А (все $p < 0,05$). Особенно важно, что в группе Б значительно более глубокими оказались благоприятные сдвиги наиболее атерогенных показателей липидного профиля. В обеих группах было отмечено статистически значимое уменьшение толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии и достоверное улучшение вазореактивности плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией (с уменьшением индекса ее резистивности). Выраженность этих сдвигов была более значительной в группе Б в сравнении с группой А.

При проведении статистической обработки материала установлены критерии более высокой эффективности гиполипидемического лечения при хронической ИБС в сочетании с СД 2 типа: возраст ≥ 60 лет, давность диабета ≥ 10 лет, мужской пол, наличие перенесенного инфаркта миокарда в анамнезе, исходный уровень ХС ЛПНП $\geq 4,0$ ммоль/л, проведение комбинированного гиполипидемического лечения с использованием эзетимиба.

Выводы. Комбинированная гиполипидемическая терапии, включающая высокие дозы статинов в сочетании с эзетимибом, удовлетворительно переносится и оказывает дополнительные благоприятные эффекты на показатели липидного профиля и структурно-функциональные сосудистые параметры. Разработанные критерии прогнозирования более высокой эффективности гиполипидемического лечения могут быть использованы для улучшения лечебной тактики у больных с хронической ИБС и СД 2 типа.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, комбинированная гиполипидемическая терапия.

G.A. Ignatenko, A.E. Bagriy, E.V. Shchukina, E.S. Mihailichenko, A.V. Prikolota, A.Ju. Andrusyak

SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk

POSSIBILITIES OF COMBINED LIPID-LOWERING THERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC CORONARY HEART DISEASE AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

High-atherogenic dyslipidemias are detected in patients with type 2 diabetes mellitus (DM) with a high frequency and represent a leading factor in the accelerated development of atherosclerotic cardiovascular lesions and poor prognosis. The use of lipid-lowering therapy can improve the parameters of the lipid profile, slow down the rate of progression of atherosclerotic lesions of the vascular wall and reduce cardiovascular risk. Non-statin lipid-lowering drugs are not common in wide clinical practice.

Purpose. To study the effect of combined lipid-lowering therapy using ezetimibe on the parameters of the lipid spectrum and structural and functional indicators of the vascular wall in patients with chronic coronary artery disease (CAD) in combination with type 2 DM.

Material and methods. A prospective comparative randomized trial was conducted in 68 patients with chronic CAD in combination with type 2 DM. In all patients were determined the parameters of the lipid spectrum, the thickness of the intima-media complex of the common carotid artery and the reaction of the brachial artery in a sample with reactive hyperemia. Were randomized patients with the envelope method into 2 groups. In group A (39 people), statins were used as a lipid-lowering approach, in group B (29 patients), ezetimibe 10 mg / day was prescribed in addition to statins. The duration of follow-up was 6 months. Statistical processing was carried out using the program STATISTICA for Windows/version 10 / StatSoft, Inc. (2011).

Results. In groups A and B, lipid-lowering treatment was satisfactorily tolerated. In both groups, there was a small, transient and statistically unreliable increase in

alanine aminotransferase levels without the need to cancel treatment. In both groups, there were distinct favorable changes in the parameters of the lipid profile, while the degree of severity of positive changes was higher in group B in comparison with group A (all $p < 0.05$). It is especially important that in group B, favorable shifts in the most atherogenic indicators of the lipid profile were much deeper. In both groups, there was a statistically significant decrease in the thickness of the intima-media complex of the common carotid artery and a significant improvement in the vasoreactivity of the brachial artery in a sample with reactive hyperemia (with a decrease in its resistivity index). The severity of these shifts was more significant in group B compared to group A.

When carrying out statistical processing of the material, criteria for higher effectiveness of lipid-lowering treatment in chronic CAD in combination with type 2 DM were established: age ≥ 60 years, prescription of diabetes ≥ 10 years, male sex, the presence of a previous myocardial infarction in the anamnesis, the initial level of LDL cholesterol ≥ 4.0 mmol/l, combined lipid-lowering treatment using ezetimibe.

Conclusion. Combined lipid-lowering therapy, including high doses of statins in combination with ezetimibe, is satisfactorily tolerated and has additional beneficial effects on lipid profile indicators and structural and functional vascular parameters. The developed criteria for predicting a higher effectiveness of lipid-lowering treatment can be used to improve treatment tactics in patients with chronic CAD and type 2 diabetes.

Key words: coronary artery disease, diabetes mellitus, combined lipid-lowering therapy.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Сахарный диабет. 2020; 23 (2S): 4-102. doi: 10.14341/DM12507
2. Сусеков А.В. Актуальные вопросы современной гиполлипидемической терапии. Consilium Medicum. 2022; 24 (1): 20-27. doi: 10.26442/20751753.2022.1.201484
3. Grundy S.M., Stone N.J., Bailey A.L. et al. 2018 AHA/ACC Guideline on the management of blood cholesterol. J Am Coll Cardiol. 2019; 73 (24): e285-e350. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.003
4. Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза Российские рекомендации, VII пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2020; 1 (38): 7-42
5. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V. et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J. 2020; 41 (2): 255-323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486
6. Visseren F.L.G., Mach F., Smulders Y.M. et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur J Prev Cardiol. 2022; 29 (1): 5-115. doi: 10.1093/eurjpc/zwab154
7. Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Кашталап В.В. и др. Ста-

REFERENCES

1. Dedov I.I., Shestakova M.V., Majorov A.Ju. i dr. Saharnyj diabet 2 tipa u vzroslyh. Saharnyj diabet. 2020; 23 (2S): 4-102. doi: 10.14341/DM12507 (in Russian).
2. Susekov A.V. Aktual'nye voprosy sovremennoj gipolipidemicheskoj terapii. Consilium Medicum. 2022; 24 (1): 20-27. doi: 10.26442/20751753.2022.1.201484 (in Russian).
3. Grundy S.M., Stone N.J., Bailey A.L. et al. 2018 AHA/ACC Guideline on the management of blood cholesterol. J Am Coll Cardiol. 2019; 73 (24): e285-e350. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.003
4. Kuharchuk V.V., Ezhov M.V., Sergienko I.V. i dr. Diagnostika i korekcija narushenij lipidnogo obmena s cel'u profilaktiki i lechenija ateroskleroza Rossijskie rekomendacii, VII peresmotr. Ateroskleroz i dislipidemii. 2020; 1 (38): 7-42 (in Russian).
5. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V. et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J. 2020; 41 (2): 255-323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486
6. Visseren F.L.G., Mach F., Smulders Y.M. et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur J Prev Cardiol. 2022; 29 (1): 5-115. doi: 10.1093/eurjpc/zwab154
7. Barbarash O.L., Karpov Ju.A., Kashtalap V.V. i dr. Stabil'naja ishemicheskaja bolezn' serdca. Klinicheskie rekomendacii

- бильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020; 25 (11): 201-250. doi: 10.15829/29/1560-4071-2020-4076/
8. Багрий А.Э., Супрун Е.В., Михайличенко Е.С., Голодников И.А. Хроническая сердечная недостаточность и сахарный диабет 2 типа: состояние проблемы. Российский кардиологический журнал. 2020; 25 (4): 3858. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3858
 9. Игнатенко Г.А., Багрий А.Э., Оприщенко А.А. и др. Сахарный диабет: руководство для врачей. Донецк: РБ Позитив; 2022. 640.
 10. Draznin B., Aroda V.R., Bakris G. et al. Cardiovascular disease and risk management: Standards of Medical Care in Diabetes – 2022. *Diabetes Care*. 2022; 45 (Suppl. 1): S144-S174. doi: 10.2337/dc22-S010
 11. Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Гавриляк В.Г. и др. Синдром метаболических нарушений и его коррекция у больных коморбидной кардиальной патологией. Университетская клиника. 2018; 1 (26): 46-53. doi: 10.26435/uc.v0i1(26).121
 12. Вдовиченко В.П., Коршак Т.А., Бронская Г.М., Васильюк А.А. Эзетимиб в современной гиполипидемической терапии. Медицинские новости. 2021; 6: 53-56.
 13. Erqou S., Lee C.C., Adler A.I. Statins and glycaemic control in individuals with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2014; 57: 2444-2452. doi: 10.1007/s00125-014-3374-x
 14. Ferranini G., Norhammar A., Gyberg V., Mellbin L., Ryden L. Is coronary artery disease inevitable in type 2 diabetes? From a glucocentric to a holistic view on patient management. *Diab Care*. 2020; 43 (9): 2001-2009. doi: 10.2337/dc19-2250
 15. Knuuti J., Wijns W., Saraste A. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes *Eur Heart J*. 2020; 41 (3): 407-477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425
 16. Wang N., Fulcher J., Abeysuriya N. et al. Intensive LDL cholesterol-lowering treatment beyond current recommendations for the prevention of major vascular events: a systematic review and meta-analysis of randomised trials including 327037 participants. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020; 8 (1): 36-49. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30388-2
 17. Петри А., Сабин К. Наглядная медицинская статистика. М: ГЭОТАР-Медиа; 2021. 224.
 18. Newman C.B., Preiss D., Tobert J.A. et al. Statin safety and associated adverse events: A scientific statement from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019; 39 (2): e38-e81. doi: 10.1161/ATV.0000000000000073
 2020. *Rossiiskij kardioloicheskiy zhurnal*. 2020; 25 (11): 201-250. doi: 10.15829/29/1560-4071-2020-4076 (in Russian).
 8. Bagriy A.E., Suprun E.V., Mihailichenko E.S., Golodnikov I.A. Hronicheskaja serdechnaja nedostatochnost' i сахarnyj diabet 2 tipa: sostojanie problemy. *Rossiiskij kardioloicheskiy zhurnal*. 2020; 25 (4): 3858. doi:10.15829/1560-4071-2020-3858 (in Russian).
 9. Ignatenko G.A., Bagriy A.E., Oprishhenko A.A. i dr. Сахарный диабет: rukovodstvo dlja vrachej. *Doneck: RB Pozitiv*; 2022. 640 (in Russian).
 10. Draznin B., Aroda V.R., Bakris G. et al. Cardiovascular disease and risk management: Standards of Medical Care in Diabetes – 2022. *Diabetes Care*. 2022; 45 (Suppl. 1): S144-S174. doi: 10.2337/dc22-S010.
 11. Ignatenko G.A., Muhin I.V., Gavriljak V.G. i dr. Sindrom metabolicheskikh narushenij i ego korrakcija u bolnyh komorbidnoj kardial'noj patologiej. *Universitetskaja klinika*. 2018; 1 (26): 46-53. doi: 10.26435/uc.v0i1(26).121 (in Russian).
 12. Vdovichenko V.P., Korshak T.A., Bronskaja G.M., Vasiljuk A.A. Jezhetimib v sovremennoj gipolipidemicheskoj terapii. *Medicinskie novosti*. 2021; 6: 53-56 (in Russian).
 13. Erqou S., Lee C.C., Adler A.I. Statins and glycaemic control in individuals with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2014; 57: 2444-2452. doi: 10.1007/s00125-014-3374-x
 14. Ferranini G., Norhammar A., Gyberg V., Mellbin L., Ryden L. Is coronary artery disease inevitable in type 2 diabetes? From a glucocentric to a holistic view on patient management. *Diab Care*. 2020; 43 (9): 2001-2009. doi: 10.2337/dc19-2250
 15. Knuuti J., Wijns W., Saraste A. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes *Eur Heart J*. 2020; 41 (3): 407-477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425
 16. Wang N., Fulcher J., Abeysuriya N. et al. Intensive LDL cholesterol-lowering treatment beyond current recommendations for the prevention of major vascular events: a systematic review and meta-analysis of randomised trials including 327037 participants. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020; 8 (1): 36-49. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30388-2
 17. Petri A., Sabin K. *Nagljadnaja medicinskaja statistika*. М: GEOTAR-Media; 2021. 224 (in Russian).
 18. Newman C.B., Preiss D., Tobert J.A. et al. Statin safety and associated adverse events: A scientific statement from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019; 39 (2): e38-e81. doi: 10.1161/ATV.0000000000000073