

**«ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ
ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ДИСЛИПИДЕМИИ РОЗУВАСТАТИНОМ И
ЭЗЕТИМИБОМ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2»****Нурматов Отабек Абдурашидович****Файзиев Хасан Фахриддинович****Садуллаев Махмуд Мусурмон угли***Студент лечебного факультета СамМУ. (г. Самарқанд)*

Резюме. Одним из необходимых препаратов для лечения диабетической дислипидемии, воздействующим на обмен липидов, относятся ингибиторы гидроксиметилглутарил-коэнзим А-редуктазы (статины) [2] и эзетимиб, который блокирует абсорбцию ХС в эпителии тонкого кишечника, тем самым прерывая энтеропеченочную циркуляцию ХС [2,4]. Их эффективность по коррекции атерогенной дислипидемии (ДЛП) и профилактике макроангиопатий изучалась у больных сахарным диабетом (СД). Целью данного исследования явилось изучение гиполлипидемической эффективности комбинированной терапии розувастатина с эзетимибом у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Обследовано 60 больных с диагнозом сахарный диабет 2 типа. Пациенты были рандомизированы на две группы: первая группа — 30 больных, получавших комбинацию розувастатина 20 мг и эзетимиба 10 мг (P20/E10), вторая группа — 30 больных, получавших розувастатин в дозе 20 мг (P 20) на фоне базисной терапии. Комбинированная терапия по гиполлипидемической эффективности была подобна монотерапии розувастатином, но оба режима позволяли достичь рекомендованного снижения ХС ЛПНП менее 2,6 ммоль/л только примерно у 75 % больных, а менее 3.1 ммоль/л - только у трети пациентов. Отмечено более существенное снижение триглицеридов в сыворотке крови пациентов, принимавших комбинированную терапию (22 % P20/E10 против 12 % P20, $p < 0,05$).

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, гиполлипидемическая терапия, розувастатин, эзетимиб.

Актуальность. Среди причин смерти после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, сахарный диабет, занимает третье место, поэтому решение многих вопросов, связанных с этим заболеванием, поставлено во многих странах мира на государственный уровень [6]. Актуальность проблемы определяется широкой распространенностью сахарного диабета, высокой смертностью и ранней инвалидизацией больных. Сахарный диабет – это хроническое заболевание, при котором в крови повышается уровень сахара (глюкозы). Повышенный уровень глюкозы крови в течение длительного времени неизбежно приводит к развитию осложнений сахарного диабета. Особенно важными считаются поздние осложнения

диабета – инсульт, сердечно-сосудистые заболевания, офтальмопатии, нефропатия и почечная недостаточность, поражение нервной системы, нарушение периферической циркуляции крови, приводящие к таким проблемам стопы как язвы, гангрена, которые зачастую влекут за собой ампутацию конечности[1,5,9]. У больных СД наиболее велик риск развития ССЗ. Атеросклеротические заболевания являются основной причиной смерти при диабете 2 типа. Так, ишемическая болезнь сердца, как макрососудистое осложнение СД является основной причиной смерти больных СД ,причем 90% больных страдает СД типа 2 [7,10]. Множество исследований проведенных UK ProspectiveDiabetesStudy (UKPDS) показали , что достижение нормогликемии достоверно снижает риск развития микроваскулярных, но не макроваскулярных осложнений СД 2 типа, в то время как снижение артериального давления достоверно уменьшает частоту развития макрососудистых катастроф, а повышение уровня холестерина достоверно ее увеличивает [6] . Таким образом, наиболее оправданной стратегией ведения пациентов с СД 2 типа является стратегия ABC, предложенная Национальной образовательной программой по диабету: диабетологи и больные СД должны уделять внимание не только контролю гликемии («А» — HbA1c) и артериального давления («В» — bloodpressure), но и уровню липидов крови («С» — cholesterol). Современная стратегия лечения больных СД включает раннее назначение гиполипидемических препаратов [3] . Средством первого выбора при этом являются статины. Внедрение в клиническую практику препаратов группы статинов привело к плодотворному прорыву в области гиполипидемической терапии. Механизм действия этой группы препаратов связан с блокадой ГМГ-КоА-редуктазы и блокады холестерина в клетках печени. Снижение синтеза холестерина в клетках активирует белок, связывающий стероловый регуляторный фактор, являющийся передаточным, транскрипционным фактором. Активация этого фактора увеличивает продукцию рецепторов ЛПНП и последнее ведет к усилению связывания ЛПНП в крови с рецепторами печени и снижению концентрации ЛПНП в крови [2,8] .Хотя многие пациенты с сахарным диабетом 2 типа в настоящее время получают лечение на основе монотерапии статинами, достижение показателя целевого уровня ЛПНП остается низким. Эзетимиб локализуется в щеточной каемке тонкого кишечника и препятствует всасыванию ХС, что приводит к уменьшению поступления ХС из кишечника в печень, за счет чего снижаются запасы холестерина в печени и увеличивается выведение его из крови[8]. Эзетимиб не усиливает экскрецию желчных кислот (в отличие от препаратов, связывающих желчные кислоты), не ингибирует синтез ХС в печени (в отличие от статинов).Молекулярной мишенью действия эзетимиба является белок-транспортер ХС и фитостеролов в энтероцитах — т.н. белок Ниманна-Пика типа С1 (Niemann-Pick C1-Like1, NPC1L1), который участвует во внутриклеточном транспорте ХС. За счет снижения абсорбции ХС в кишечнике эзетимиб уменьшает поступление ХС в печень [5] .Статины снижают синтез ХС в печени. За счет двух различных механизмов действия препараты этих двух классов

при совместном назначении обеспечивают дополнительное снижение уровня ХС. Эзетимиб, назначаемый в комбинации со статинами, снижает уровень общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), аполипопротеина В (апо-В) и триглицеридов (ТГ) и повышает уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) у пациентов с гиперхолестеринемией [8].

В настоящем исследовании были исследованы пациенты с сахарным диабетом 2 типа с гиперхолестеринемией принимающие розувастатин в дозе 20 мг / день, чьи уровни ЛПНП были выше, чем 2,6 ммоль/л. Эти пациенты случайным образом были отнесены к группе, которая получила розувастатин (20 мг / день) и группа, которая получила дополнительную терапию эзетимибом в дозе 10 мг / сут. Эффекты на ЛПНП-С и на качественное улучшение атеросклероза, индуцирующего липопротеина сравнивали через 12 недель.

Целью данного исследования явилось изучение гиполипидемической эффективности комбинированной терапии розувастатина с эзетимибом у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Методы исследования

В исследование включались пациенты с гиперхолестеринемией и сахарным диабетом 2 типа в возрасте от 45 до менее 65 лет, которые принимали розувастатин (20 мг / сут) в течение более 12 недель, но уровень ЛПНП оставался выше 4.75 ммоль/л, чей терапевтический режим не был изменен за последние три месяца, и у кого HbA1c был менее 8,5%. Прогрессирование коронарной бляшки было значительно предотвращено за счет снижения уровня ЛПНП до 2.02-4.79 ммоль/л соответственно. Прогрессирование коронарной бляшки было подавлено в группе комбинированной терапии (средний уровень ЛПНП 2,1 ммоль/л) по сравнению со стандартной группой терапии (средний уровень ХС-ЛПНП: 3,05 ммоль/л). В когортном исследовании японских больных диабетом без истории сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваемость сердечно-сосудистыми событиями были выше среди пациентов с уровнями ХС ЛПНП выше 4.79 ммоль/л [5]. На основании этих отчетов мы выбрали больных сахарным диабетом с уровнем ЛПНП выше 3,5 ммоль/л. Пациенты с семейной историей гиперхолестеринемии, пациенты, у которых развился инсульт или ишемическая болезнь сердца в течение последних шести месяцев, пациенты с печеночной недостаточностью (АЛТ ME /л или АСТ > 80 ME / л) или почечная недостаточность (креатинин сыворотки > 1,3 мг / дл), пациенты принимающие инсулин, пациенты, которые были беременны или могли забеременеть и больным на грудном вскармливании были исключены из исследования.

Протокол исследования

Особенностью диабетической дислипидемии является увеличение концентрации триглицеридов, снижение концентрации липопротеидов высокой плотности, преобладание в крови мелких плотных частиц при относительно высоком значении

холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП). Именно эта фракция ХС ЛПНП обладает повышенной атерогенностью [11]. Современная стратегия лечения больных СД включает ранее назначение гиполипидемических средств. Правильное ведение и активное лечение дислипидемии у пациентов с СД чрезвычайно необходимо. Цели лечения : ХС ЛПНП < 2,6 ммоль/л, ХС ЛПВП > 1,6. Триглицериды < 1,82 ммоль/л. Основные требования к препарату выбора для лечения дислипидемий состоит в том, чтобы препарат обладал высокой эффективностью и безопасностью. Нами были обследованы 60 больных с СД типа 2 с подтвержденной дислипидемией (уровень ЛПНП 3,5-3,7 ммоль/л) . 28 женщин и 32 мужчин. Длительность заболевания колебалась от 5 до 8 лет, средний возраст составлял 58 лет.

Базальные клинические характеристики участников исследования		
Показатель	Монотерапия (P20) n-30	Комбинированная терапия (P20/E10) n-30
Возраст	56,7 ± 1,01	58,1 ± 1,06
Длительность заболевания годы	6 ± 0,5	7 ± 1,01
ИМТ кг/м ²	32 ± 0,35	30 ± 1,7
Систолическое АД мм.рт.ст.	139 ± 10,5	130 ± 20,7
Диастолическое АД мм.рт.ст.	82 ± 10,5	79,2 ± 11,8

Пациенты жаловались на повышение уровня АД, сухость во рту, жажду, частое мочеиспускание, периодические боли в области сердца, головные боли, лишний вес. Состояние компенсации СД оценивалось по уровню гликемии натощак и постпрандиальной гликемии глюкозооксидазным методом в момент поступления и через 10 дней стационарного лечения. Липиды крови определяли методом жидкостной химиоферментографии автоанализатором «Дайтон». По возрасту и длительности заболевания больные обеих групп не отличались друг от друга.

Значения метаболизма глюкозы изначально и через 12 недель после лечения		
Показатель	Исходно	Через 12 недель
Сывороточный инсулин натощак ммоль/л	8,56 ± 1,04	7,9 ± 0,24
Постпрандиальная гликемия ммоль/л	12,17 ± 1,2	9,6 ± 1,2

Результаты собственных исследований. При анализе липидного спектра у больных СД типа 2 наблюдалась гиперлипидемия – достоверное увеличение показателей липидного обмена по сравнению с контрольной группой.

Показатель	1 группа (P 20)	2 группа (P20/E10)
-------------------	------------------------	---------------------------

	n-30		n-30	
	Исходно	В динамике лечения	Исходно	В динамике лечения
Общий холестерин (ммоль/л)	6,8±2,2	5,78±0,5	6,9±1,4	4,9±1,5
ХС ЛПНП (ммоль/л)	3,5±1,2	3,1±0,1	3,7±1,5	2,87±0,1
ХС ЛПВП (ммоль/л)	0,8±0,5	1,02±0,3	0,9±0,2	1,1±0,07
ХС ЛПОНП (ммоль/л)	2,1±0,5	1,4±0,1	2,1±0,7	1,1±0,1
ТГ (ммоль/л)	2,39±0,5	2,0±0,4	2,49± 0,9	1,8±0,2
Коэффициент атерогенности	4,5±0,25	2,55±0,5	4,6±0,1	2,25±0,2

Примечание: n- число обследованных больных; наличие достоверности (P<0.05)

На фоне комбинированной терапии больным был назначен ежедневный однократный приём препарата Розувастатин 20 мг+ Эзетимиб 10 мг. Эффективность терапии оценивали по величине отклонения уровня ЛПНП от исходных значений показателя, а также по частоте достижения целевого уровня ЛПНП согласно рекомендациям (ЛПНП < 2,6 ммоль/л). Безопасность терапии оценивали по числу и виду зарегистрированных нежелательных побочных явлений, а также при выявлении клинически значимых изменений биохимических показателей крови: повышения уровня печеночных трансаминаз в 3 раза и более. Через 1 месяц были повторно обследованы 42 (70%) больных, остальные 18 (30%) не смогли обследоваться по разным причинам. Во время исследования не отмечены случаи обострения приступов стенокардии, подъёма АД, Изменения ЧСС, масса тела и ИМТ. На фоне комбинированной терапии содержание общего холестерина (ОХ) в крови понизилось на 30%, на фоне монотерапии (Р 20) на 15 % , понижение ЛПНП на 18 % отмечается во 2ой группе (Р20/Э10) и на 10% в 1 группе , также показано снижение показателей ТГ на 22% (Р20/Э10) и 12% (Р20) и повышение уровня ЛПВП на 28% (Р20/Э10) и на 18% соответственно . Снижение коэффициента атерогенности более достоверно в группе с комбинированной терапией. Таким образом, возможность достичь целевого уровня ЛПНП в короткие сроки при комбинированной терапии розувастатином и эзетимибом , безопасность и хорошая переносимость, высокая эффективность позволяют рекомендовать их как один из препаратов выбора среди гиполипидемических средств.

Выводы:

1) При исследовании липидного обмена у больных СД типа 2 было выявлено достоверное снижение атерогенных фракций липопротеинов – Общего холестерина (30%) , Триглицеридов (22%), ЛПНП (18%), повышение антиатерогенных фракций липопротеинов – ЛПВП (21%).

2) Комбинация Розувастатина и Эзетимиба является эффективным препаратом с высоким уровнем безопасности для лечения дислипидемии у пациентов

с СД типа 2. Лечение данной комбинацией медикаментов позволяет снизить уровень не только атерогенных ЛПНП, но и ТГ, роль которых велика в прогрессировании и формировании атеросклеротических процессов.

3) Хорошая переносимость препарата, высокая эффективность позволяют рекомендовать как один из препаратов выбора среди гипохолестеринемических средств.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Lipidworld.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12944-019-1139-8
2. Combined hypolipidemic therapy in patients who failed to achieve target values of the lipidogram. Possibilities of ezetimibe N. V. Fedorova, V. V. Kashtalap, I. A. Shibanova, O. L. Barbarash // Леч.врач- 2019-08-23
3. Baigent C., Blackwell L., Emberson J. et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials // Lancet. 2010; 376: 1670–1681.
4. Зубарева М. Ю., Рожкова Т. А., Соловьева Е. Ю., Сусеков А. В. Рандомизированное исследование ЭСКАДРА. Часть 1: гиполипидемическая эффективность, безопасность и переносимость эзетимиба, начальных доз оригинальных статинов и комбинации эзетимиба с начальными дозами статинов у больных ишемической болезнью сердца и гиперлипотеидемией // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010; 9 (6): 1–9.45)
5. Efficacy of combination of Ezetimibe 10 mg and rosuvastatin 2.5 mg versus rosuvastatin 5 mg monotherapy for hypercholesterolemia in patients with type 2 diabetes Keiichi Torimoto¹ , Yosuke Okada¹ , Hiroko Mori¹ , Maiko Hajime¹ , Kenichi Tanaka¹ , Akira Kurozumil¹ , Manabu Narisawa¹ , Sunao Yamamoto¹ , Tadashi Arao¹ , Hirofumi Matsuoka² , Nobuo Inokuchi³ and Yoshiya Tanaka^{*} Torimoto et al. Lipids in Health and Disease 2013, 12:137 <http://www.lipidworld.com/content/12/1/137>.
6. Мычка В. Б., Богиева Р. М., Чазова И. Е. Акробаза — средство профилактики множественных сердечно-сосудистых факторов риска метаболического синдрома// Клин. Фармакол. и тер. — 2003. № 12(2). С. 80-83.
7. АнастасияОсокина und ОльгаБарбарашОстрыйкоронарныйсиндромисахарныйдиабет 2 типа.; LAP Lambert Academic Publishing - М., 2011
8. Виталий Каджарянund Наталья Капшитарь 2 тип сахарного диабета: современные подходы к лечению; LAP LambertAcademicPublishing - М., 2015.
9. ГарднерДэвид ,Шобек Долорес Базисная и клиническая эндокринология.



10. Древаль А. В., Мисникова И. В., Ковалева Ю. А. Профилактика поздних макрососудистых осложнений сахарного диабета; ГЭОТАР-Медиа - М., 2014
11. Калинин С. Ю., Тишова Ю. А., Тюзиков И. А., Ворслов Л. О. Ожирение и метаболический синдром у мужчин. StateofArt; Практическая медицина - М., 2014.
12. Седлецкий Ю. И. Современные методы лечения ожирения; ЭЛБИ-СПб - М.