

# Новое в реабилитации больных с хронической сердечной недостаточностью, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа

**М.Н. Синькова**<sup>1✉</sup>, ORCID: 0000-0001-7604-5481, e-mail: margov@inbox.ru  
**Л.К. Исаков**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0003-0487-3880, e-mail: isakovy@inbox.ru  
**М.А. Синьков**<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0002-2494-8694, e-mail: fox2you@mail.ru  
**Е.Ю. Плотникова**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-6150-1808, e-mail: eka-pl@rambler.ru  
**Е.Н. Гуляева**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-8951-4264, e-mail: gulyaeva.en@kemsma.ru

<sup>1</sup> Кемеровский государственный медицинский университет; 650056, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; 650002, Россия, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6

## Резюме

**Актуальность.** Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является самым распространенным заболеванием сердечно-сосудистой системы, приводящим к наибольшему количеству смертей и инвалидности. Одним из важнейших аспектов медикаментозной реабилитации больных ИБС является применение лекарственных препаратов, понижающих содержание липидов в крови.

**Цель работы.** Изучить особенности медикаментозной реабилитации больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН), ассоциированной с сахарным диабетом (СД) 2 типа, с использованием комбинации гиполипидемических препаратов розувастатина и эзетимиба.

**Материалы и методы.** В исследование включено 70 больных ИБС с клиникой умеренной ХСН и сопутствующим СД 2 типа. Пациентам, включенным в исследование, было рекомендовано изменение образа жизни, в т. ч. отказ от курения, увеличение физической активности, соблюдение гипохолестериновой диеты. Через 1 мес. методом простой рандомизации пациенты распределены на 2 группы по 35 человек в каждой. Группа сравнения (n = 35) получала комбинацию розувастатина 20 мг/сут и эзетимиба 10 мг/сут, контрольная (n = 35) – только розувастатин 20 мг/сут. Продолжительность исследования составила 12 мес. Плановые визиты осуществлялись через 1, 3, 6 и 12 мес. от начала приема препаратов.

**Результаты.** На момент окончания исследования статистически значимых различий между исследуемыми группами по числу неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (14,3% vs 20,0% соответственно, p = 0,751) получено не было. Различия были получены по общему количеству госпитализаций, обусловленных заболеваниями сердечно-сосудистой системы (14,3% vs 40% соответственно, p = 0,032).

**Выводы.** Таким образом, назначение комбинированной липидемической терапии розувастатином в дозе 20 мг/сут и эзетимибом в дозе 10 мг/сут приводит к уменьшению количества госпитализаций, обусловленных заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

**Ключевые слова:** розувастатин, эзетимиб, реабилитация больных, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет 2 типа

**Для цитирования:** Синькова М.Н., Исаков Л.К., Синьков М.А., Плотникова Е.Ю., Гуляева Е.Н. Новое в реабилитации больных с хронической сердечной недостаточностью, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа. *Медицинский совет.* 2020;(14):40–47. doi: 10.21518/2079-701X-2020-14-40-47.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## New approach for the rehabilitation of patients with chronic heart failure associated with type 2 diabetes

**Margarita N. Sinkova**<sup>1✉</sup>, ORCID: 0000-0001-7604-5481, e-mail: margov@inbox.ru  
**Leonid K. Isakov**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0003-0487-3880, e-mail: isakovy@inbox.ru  
**Maxim A. Sinkov**<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0002-2494-8694, e-mail: fox2you@mail.ru  
**Ekaterina Yu. Plotnikova**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-6150-1808, e-mail: eka-pl@rambler.ru  
**Elizavetta N. Gulyaeva**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-8951-4264, e-mail: gulyaeva.en@kemsma.ru

<sup>1</sup> Kemerovo State Medical University; 22a, Voroshilov St., Kemerovo, 650029, Russia

<sup>2</sup> Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; 6, Sosnovy Bulvar, Kemerovo, 650002, Russia

## Abstract

**Rationale.** Coronary artery disease (CAD) is the most common cardiovascular disease, being responsible for the largest number of deaths and disabilities. The use of lipid-lowering drugs is one of the most important aspects of pharmacological rehabilitation of patients with CAD.

**Objective of the work.** Study the features of pharmacological rehabilitation of patients with chronic heart failure (CHF) associated with type 2 diabetes mellitus (DM) using a combination therapy of lipid-lowering Ezetimibe and Rosuvastatin.

**Materials and methods.** 70 patients with coronary artery disease with a clinical picture of moderate CHF and concomitant type 2 diabetes were enrolled in the study. The patients enrolled in the study were recommended to change their lifestyle, including quitting smoking, increasing physical activity, and adhering to a cholesterol-free diet. After a month, the patients were divided into 2 groups of 35 people each by a simple randomization method. The comparison group (n = 35) received a combination of Rosuvastatin 20 mg/day and Ezetimibe 10 mg/day, the control group (n = 35) received only Rosuvastatin 20 mg/day. The duration of the study was 12 months. The follow-up visits were scheduled at 1, 3, 6 and 12 months after they started taking drugs.

**Results.** At the end of the study, there were no statistically significant differences between the study groups in the number of adverse cardiovascular events (14.3% vs 20.0%, respectively,  $p = 0.751$ ). There were differences in the total number of hospitalizations caused by cardiovascular diseases (14.3% vs 40%, respectively,  $p = 0.032$ ).

**Conclusions.** The prescription of combination lipidemic therapy with Rosuvastatin at a dose of 20 mg/day and Ezetimibe at a dose of 10 mg/day results in decreased hospitalizations caused by cardiovascular diseases.

**Keywords:** Rosuvastatin, Ezetimibe, rehabilitation of patients, coronary heart disease, chronic heart failure, type 2 diabetes mellitus

**For citation:** Sinkoca M.N., Isakov L.K., Sinkov M.A., Plotnikova E.Yu., Gulyaeva E.N. New approach for the rehabilitation of patients with chronic heart failure associated with type 2 diabetes. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(14):40–47. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-14-40-47.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является самым распространенным заболеванием сердечно-сосудистой системы в экономически развитых странах мира, приводящим к наибольшему количеству смертей, случаев инвалидности и наибольшим затратам по сравнению с любым другим заболеванием<sup>1</sup> [1–3]. Заключительным этапом прогрессирования ИБС является хроническая сердечная недостаточность (ХСН), декомпенсация которой часто приводит к летальному исходу [4, 5]. Несмотря на то, что в Российской Федерации создана стройная система этапов и порядков оказания помощи пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями, результаты на амбулаторном этапе данной категории больных изучены мало. Важнейшим аспектом медикаментозной реабилитации больных ИБС является применение лекарственных препаратов, понижающих содержание липидов в крови [6, 7]. Основными средствами, снижающими уровни холестерина (ХС) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП), являются ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы – статины [8–10].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить особенности медикаментозной реабилитации больных ХСН, ассоциированной с сахарным диабетом (СД) 2 типа, с использованием комбинации розувастатина и эзетимиба в условиях реальной клинической практики амбулаторно-поликлинического звена крупного промышленного центра Западной Сибири.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В открытое проспективное исследование включено 70 пациентов (мужчины и женщины) старше 40 лет с клиникой умеренной ХСН и сопутствующим СД 2 типа, признаками каротидного атеросклероза (толщина комплекса интима-медиа более 0,9 мм и/или наличие атеросклеротической бляшки), гиперхолестеринемией (уровень ХС-ЛПНП натощак от 160 до 260 мг/дл), не получавшие гиполипидемические препараты в ближайшие 4 нед., проходящие амбулаторное лечение у кардиолога по месту жительства. Всем пациентам, включенным в исследование, было рекомендовано изменение образа жизни, в т. ч. отказ от курения, увеличение физической активности, соблюдение гипохолестериновой диеты. Через 1 мес. методом простой рандомизации пациенты распределены на 2 группы по 35 человек в каждой. В одной группе лечение проводилось розувастатином в дозе 20 мг/сут в сочетании с приемом фиксированной дозы эзетимиба 10 мг/сут (группа «розувастатин + эзетимиб»), в другой – с использованием только розувастатина в дозе 20 мг/сут (группа «розувастатин»). Пациенты достоверно не различались по возрасту, полу, основным факторам риска, исходному уровню липидов, С-реактивного белка (СРБ) и медикаментозной терапии на момент включения в исследование. Средний возраст пациентов составил  $61,8 \pm 8$  лет в группе «розувастатин + эзетимиб» и  $59,1 \pm 7,9$  года в группе «розувастатин». Более 50% в обеих группах составляли мужчины. В анамнезе артериальная гипертензия отмечалась более чем у 90% больных обеих групп, ИБС – у 48,6% и 40% больных ( $p = 0,319$ ), ранее перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) – у 17,1% и 11,4% больных ( $p = 0,308$ ), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) – у 8,6% и 5,7% больных ( $p = 1,000$ ), кури-

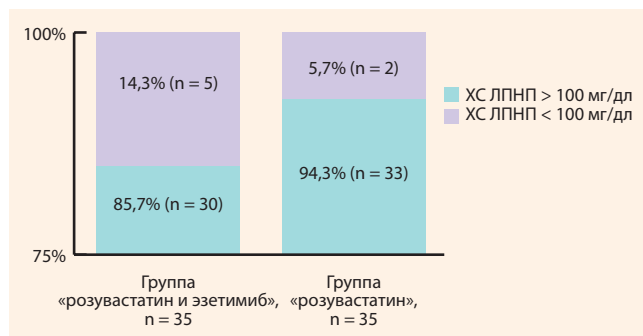
<sup>1</sup> Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health (Version 3.01 Updated 2013/04/06) [http://openepi.com/Menu/OE\\_Menu.htm](http://openepi.com/Menu/OE_Menu.htm) (дата обращения: 12.07.2020 г.).

ли более 45% больных. Среднее значение толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) составило  $1,03 \pm 0,27$  мм в группе «розувастатин + эзетимиб» и  $1,12 \pm 0,34$  мм в группе «розувастатин» ( $p = 0,224$ ). Максимальный процент стенозирования сонных артерий в исследуемых группах не превышал 40%.

Среднее значение общего холестерина у пациентов обеих групп на момент включения в исследование составило  $245,1 \pm 38,7$  мг/дл, ХС-ЛПНП –  $155,2 \pm 38,5$  мг/дл, ХС липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП) –  $58,9 \pm 13,1$  мг/дл, триглицеридов (ТГ) –  $142,9 \pm 74,8$  мг/дл и достоверное не различалось у пациентов обеих групп. При этом в каждой группе были больные с исходно низким уровнем ХС-ЛПНП (<100 мг/дл), лиц со значением ХС-ЛПНП <75 мг/дл не было (рис. 1).

● **Рисунок 1.** Доля больных с исходно низким уровнем ХС-ЛПНП (<100 мг/дл) (различия между группами статистически не значимы,  $p = 0,426$ )

● **Figure 1.** Percentage of patients with initially low LDL-C level (<100 mg/dL) (differences between groups are not statistically significant,  $p = 0,426$ )



Продолжительность исследования составила 12 мес. Плановые визиты осуществлялись через 1, 3, 6 и 12 мес. от начала приема препаратов. План обследования больных на этих визитах представлен в *таблице 1*.

Кроме того, оценивались конечные точки.

Первичная конечная точка:

- частота развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (смерть, нефатальный ИМ, инсульт) в сроке наблюдения до 12 мес.;
- общее количество и время развития от начала лечения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий к 12-му мес. наблюдения;

● **Таблица 1.** Общий план обследования пациентов во время контрольных визитов

● **Table 1.** Comprehensive patient assessment during follow-up visits

Включение в исследование	Рандомизация в исследуемые группы. Начало приема препарата	Визит 1 мес.	Визит 3 мес.	Визит 6 мес.	Визит 12 мес.
Рекомендации по диете Трансаминазы Липидный спектр ТИМ Эхо-КГ	Трансаминазы Креатинфосфокиназа Липидный спектр СРБ	Трансаминазы Креатинфосфокиназа Липидный спектр СРБ	Трансаминазы Креатинфосфокиназа Липидный спектр СРБ	Трансаминазы Креатинфосфокиназа Липидный спектр СРБ	Трансаминазы Креатинфосфокиназа Липидный спектр СРБ ТИМ Эхо-КГ

■ количество госпитализаций в стационар к 12-му мес. наблюдений (общее количество госпитализаций, госпитализации, связанные с цереброваскулярными событиями, госпитализации, не связанные с цереброваскулярными событиями, госпитализация по поводу декомпенсации ХСН).

Вторичная конечная точка:

- процент пациентов, достигших уровня ХС-ЛПНП менее 100 мг/дл к 3, 6 и 12-му мес. от начала приема препаратов;
- изменение от исходного уровня ХС-ЛПНП в сроке наблюдения 1, 3, 6 и 12 мес. от начала приема препаратов;
- изменение от исходного уровня ХС-ЛПВП, ТГ в сроке наблюдения 3, 6 и 12 мес. от начала приема препаратов;
- изменение от исходного уровня СРБ к 6 и 12-му мес. наблюдения;
- динамика ТИМ внутренней сонной артерии к 12-му мес. наблюдения.

**Статистическая обработка результатов.** Обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft, USA).

Количественные показатели представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения, качественные – в виде частот (процентов).

Для оценки различий количественных показателей использовались параметрические критерии: при 2 группах сравнения – t-критерий Стьюдента для независимых выборок и критерий Вилкоксона для зависимых выборок.

Анализ различий частот в сравниваемых группах проводился критерием Хи-квадрат Пирсона. При количестве наблюдений менее 10 в какой-либо ячейке таблицы сопряженности применялся точный критерий Фишера.

Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимался равным 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Динамика уровня липопротеидов и триглицеридов плазмы крови в ходе исследования

В *табл. 2* представлены данные об изменениях уровня ХС-ЛПНП в ходе исследования. Достоверное снижение уровня ХС-ЛПНП по сравнению с исходным произошло в обеих группах к концу 1-го мес. от начала лечения и сохранялось до окончания исследования.

Статистически достоверное снижение уровня ХС-ЛПНП в обеих группах произошло уже к концу 1-го мес. приема препаратов. Статистически достоверные различия по уровню ХС-ЛПНП между исследуемыми группами были выявлены

● **Таблица 2.** Динамика средних значений ХС-ЛПНП в плазме крови (мг/дл)

● **Table 2.** Dynamics of mean plasma LDL-C levels (mg/dl)

Группа	Исходно	1 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.	p, 12 мес.
«розувастатин + эзетимиб»	148,5 ± 32,3	98,8 ± 38,8**	81,5 ± 23,6**	79,2 ± 23,1	71,2 ± 22,1	0,039
«розувастатин»	152,6 ± 18,7	105,8 ± 22,3**	95,7 ± 29,7*	92,5 ± 24,6*	92,8 ± 31,1*	

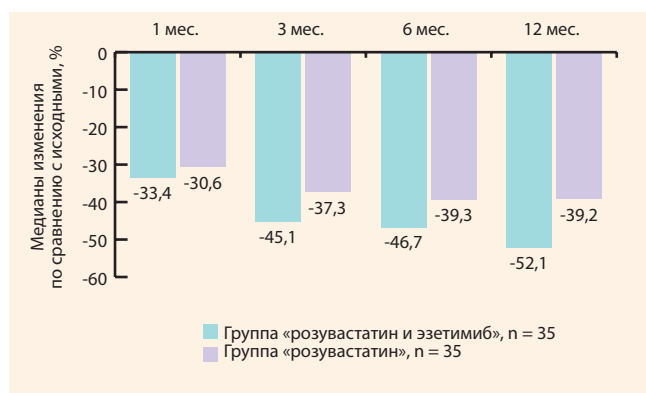
Примечание. Данные представлены как M ± SD; \* p < 0,05 для различий между группами; \*\* p < 0,05 для различий с предыдущим значением.

к концу 3-го мес. и наблюдались до окончания исследования. В группе изолированной терапии розувастатином уровень ХС-ЛПНП статистически значимо снизился через 1 мес. после начала приема препарата и в дальнейшем существенно не отличался на протяжении всего периода наблюдения. В группе комбинированной терапии наблюдалось выраженное снижение уровня ХС-ЛПНП в течение 3 мес. приема препаратов, однако в дальнейшем средние значения показателя существенно не отличались. Достоверное преимущество комбинированной терапии розувастатином и эзетимибом было получено к концу 3-го мес. наблюдения и сохранялось до окончания исследования.

Наиболее выраженное снижение уровня ХС-ЛПНП (медиана – более 50%) произошло в группе с сочетанием розувастатина и эзетимиба к 12-му мес. исследования (рис. 2). При этом, начиная с 3-го мес. приема препаратов,

● **Рисунок 2.** Медианы изменения уровня ХС-ЛПНП по сравнению с исходным значением

● **Figure 2.** Median changes in LDL-C compared to the baseline level



наблюдалось снижение уровня ХС-ЛПНП более чем на 45%. В группе изолированной гиполипидемической терапии данный показатель не превышал 40% за весь период наблюдения.

Данные об уровнях ХС-ЛПВП и ТГ в ходе исследования представлены в табл. 3. В сроке 3, 6 и 12 мес. не было получено статистически достоверного увеличения концентрации ХС-ЛПВП в плазме крови как внутри групп, так и при сравнении исследуемых групп между собой. К концу 12-го мес. наблюдения произошло уменьшение концентрации ТГ крови в группе комбинированной терапии розувастатином и эзетимибом на 15,8%, в группе изолированной терапии розувастатином – на 8,9%. Но указанные изменения были статистически незначимы как при сравнении с исходным значением уровня ТГ, так и при сравнении групп между собой на момент окончания исследования.

#### Динамика уровня СРБ в ходе исследования

Данные об уровнях СРБ в крови на 6-й и 12-й мес. исследования представлены в табл. 4. Достоверные изменения – уменьшения значений показателя от исходного значения – отмечены только через 12 мес. лечения у пациентов, получавших комбинацию розувастатина и эзетимиба (медиана исходного значения – 3,2 мг/л, медиана в конце исследования – 2,2 мг/л, медиана изменения – 31,25%; p = 0,028). Кроме того, к концу 12-го мес. приема препаратов уровень СРБ в крови был достоверно выше в группе больных, получавших монотерапию розувастатином.

#### Динамика ТИМ внутренней сонной артерии

Данные о динамике ТИМ внутренней сонной артерии представлены в табл. 5. Как показали полученные резуль-

● **Таблица 3.** Динамика средних значений ХС-ЛПВП и ТГ в плазме крови (мг/дл)

● **Table 3.** Dynamics of mean plasma LDL-C and TG levels (mg/dL)

Группа	Исходно	3 мес.	6 мес.	12 мес.	Δ %, 12 мес.	p, 12 мес.
<b>ХС-ЛПВП</b>						
«розувастатин + эзетимиб»	57,5 ± 21,1	58,1 ± 15,3	57,8 ± 23,1	59,5 ± 16,3	+ 3,5	0,646
«розувастатин»	58,4 ± 11,3	57,2 ± 18,3	58,9 ± 31,1	57,9 ± 12,5	- 0,9	
<b>ТГ</b>						
«розувастатин + эзетимиб»	142,0 ± 71,3	121,3 ± 45,1	117,7 ± 32,4	119,5 ± 38,7	- 15,8	0,532
«розувастатин»	125,3 ± 36,6	117,6 ± 24,5	112,3 ± 29,7	114,2 ± 31,5	- 8,9	

Примечание. Данные представлены как M ± SD; \* p < 0,05 для различий между группами; # p < 0,05 для различий с предыдущим значением.

- **Таблица 4.** Динамика уровня СРБ в плазме крови (мг/л)
- **Table 4.** Dynamics of plasma CRP levels (mg/l)

Группа	Исходно	6 мес.	р, 6 мес.	12 мес.	Δ %, 12 мес.	р, 12 мес.
«розувастатин + эзетимиб»	3,2 (2,0; 7,0)	3,3 (1,8; 6,0)	0,541	2,2 (1,3; 4,7)*	- 31,25	0,036
«розувастатин»	3,6 (1,6; 5,2)	3,4 (2,1; 4,1)		3,1 (2,3; 5,2)	- 13,89	

Примечание. Указаны медианы (в скобках 25 и 75 перцентили распределения показателя); \* р < 0,05 для различий с предыдущим значением.

- **Таблица 5.** Динамика толщины комплекса интима-медиа сонной артерии
- **Table 5.** Dynamics of carotid artery intima-media thicknesses

Группа лечения	Правая сонная артерия, мм			Левая сонная артерия, мм		
	Исходно	Через 12 мес.	р	Исходно	Через 12 мес.	р
«розувастатин + эзетимиб»	1,03 ± 0,27	1,01 ± 0,25	0,68	1,13 ± 0,29	1,12 ± 0,34	0,89
«розувастатин»	1,12 ± 0,34	1,18 ± 0,29	0,23	1,27 ± 0,34	1,29 ± 0,23	0,77

Примечание. Данные представлены как М ± SD.

- **Таблица 6.** Динамика толщины комплекса интима-медиа сонной артерии у больных, достигших целевого значения ХС-ЛПНП <100 мг/дл
- **Table 6.** Dynamics of carotid artery intima-media thicknesses in patients, who have reached the target LDL-C level <100 mg/dL

Группа лечения	Правая сонная артерия (мм)			Левая сонная артерия (мм)		
	Исходно	Через 12 мес.	р	Исходно	Через 12 мес.	р
«розувастатин + эзетимиб»	1,07 ± 0,28	1,06 ± 0,29	0,80	1,17 ± 0,31	1,15 ± 0,32	0,79
«розувастатин»	1,08 ± 0,30	1,06 ± 0,39	0,57	1,21 ± 0,32	1,15 ± 0,35	0,27

Примечание. Данные представлены как М ± SD.

таты, ни один из режимов гиполипидемической терапии не сопровождался уменьшением ТИМ сонных артерий.

Дополнительно был проведен анализ динамики ТИМ у больных, достигших целевого значения ХС-ЛПНП <100 мг/дл, где также не было получено статистически достоверных различий в обеих группах (табл. 6).

#### Частота развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий

Общее количество неблагоприятных сердечно-сосудистых событий к 12-му мес. исследования у пациентов группы комбинированной и группы изолированной липидемической терапии представлено в табл. 7. На момент окончания исследования группы статистически достоверно не отличались как по общему количеству неблагоприятных цереброваскулярных событий (14,3% и 20,0% соответственно, р = 0,751), так и по их составляющим, таким как летальные исходы (2,9% и 5,7% соответственно, р = 1,000), нефатальные ИМ (8,6% и 14,3% соответственно, р = 0,707), инсульты (2,9% и 5,7% соответственно, р = 1,000).

Кривые выживаемости пациентов обеих групп без развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий Каплана – Майера в сроке наблюдения до 12 мес. представлены на рис. 3.

#### Случаи госпитализаций пациентов к 12-му мес. наблюдения

Все случаи госпитализации пациентов за 12 мес. наблюдения представлены на рис. 4. В обеих группах преобладали

- **Таблица 7.** Неблагоприятные цереброваскулярные события на момент окончания исследования

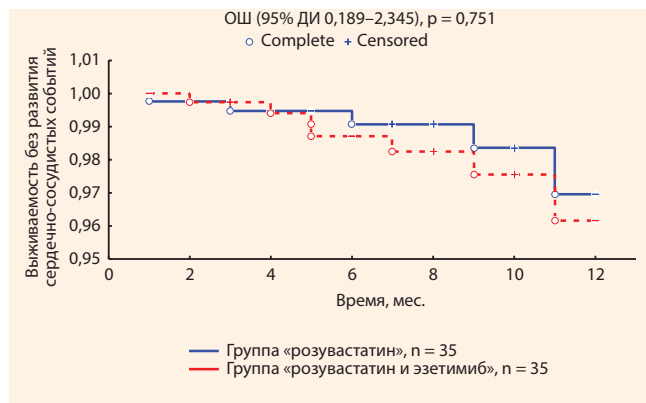
- **Table 7.** Adverse cerebrovascular events as at the close of the study

Показатель	Группа «розувастатин + эзетимиб», n = 35	Группа «розувастатин», n = 35	р
Неблагоприятные сердечно-сосудистые события, % (n)	14,3 (5)	20,0 (7)	0,751
Нефатальный ИМ, % (n)	8,6 (3)	14,3 (5)	0,707
Инсульт, % (n)	2,9 (1)	-	1,000
Смерть, % (n)	2,9 (1)	5,7 (2)	1,000

Примечание. Данные представлены как М ± SD.

госпитализации, обусловленные заболеваниями сердечно-сосудистой системы, они составили для группы комбинированной терапии 14,3%, для группы изолированной гиполипидемической терапии – 40% (р = 0,032). Госпитализации, обусловленные декомпенсацией ХСН, составили 5,7% и 14,4%, но статистически достоверной разницы получено не было (р = 0,699). Госпитализации, вызванные иными причинами, составили более 8,6% в обеих группах и были представлены: заболеваниями опорно-двигательного аппарата, бронхолегочной патологией, заболеваниями репродуктивной системы у женщин, в 1 случае госпитализация была обусловлена полученной травмой.

- **Рисунок 3.** Кривые выживаемости без развития неблагоприятных сердечно-сосудистых явлений в сроке до 12 мес.
- **Figure 3.** 12-month adverse cardiovascular events-free survival curves

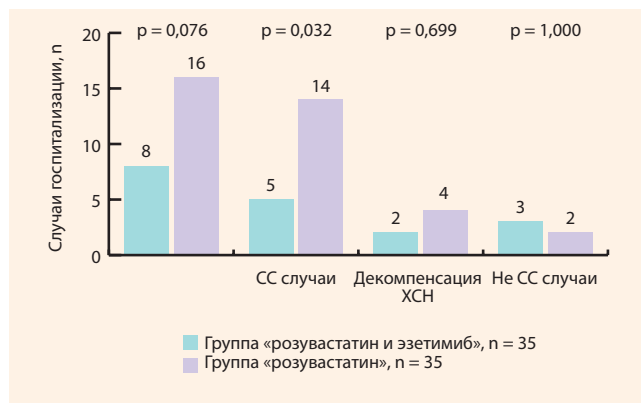


## ОБСУЖДЕНИЕ

Рассматривая проблему восстановительного лечения больных ХСН, ассоциированной с СД 2 типа, стоит отметить, что важным фактором риска, в т. ч. ограничивающим возможности вторичной профилактики, остается дислипидемия. При этом оптимальные значения показателей липидного обмена с накоплением новых данных в популяционных исследованиях становятся всё строже [11]. Для больных же СД, рассматриваемым в качестве сердечно-сосудистого заболевания, достижение «целевых» значений осложнено исходно более выраженными нарушениями обмена липидов, меньшей эффективностью препаратов из группы статинов и более частым развитием побочных явлений [12, 13].

В свете вышесказанного не лишённой смысла представляется идея комбинированного лечения дислипидемии у таких больных с применением холестеринснижающих средств разных классов [14, 15]. Интересно, что такую же трансформацию тактики лечения (от монотерапии к комбинированной) в свое время претерпели почти все распространенные патологии сердечно-сосудистой системы [16, 17]. При этом не изучался ранее уже показавший свою эффективность у пациентов с СД препарат из группы фибратов – фенофибрат, проявивший себя в снижении частоты прогрессирования диабетической ретинопатии. Именно эта, уже имеющаяся доказательная база по препарату, и ограничила его применение в настоящем исследовании ввиду возможного снижения новизны последнего [18]. В составе комбинированной терапии применены эзетимиб и розувастатин. Последний показал не только наибольшую сравнительную эффективность в снижении липопротеидов низкой плотности, но и гидро-

- **Рисунок 4.** Все случаи госпитализаций пациентов к 12-му мес. наблюдения
- **Figure 4.** All cases of hospitalizations of patients by Month 12 of follow-up




фильность молекулы и меньшее влияние на углеводный обмен. Выявлено, что назначение комбинированной гиполипидемической терапии приводит к дополнительному снижению уровня ХС-ЛПНП в крови и уменьшению количества госпитализаций, обусловленных заболеваниями сердечно-сосудистой системы, в сравнении с группой монотерапии розувастатином [19].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, изучение особенностей реабилитации больных ХСН, ассоциированной с СД 2 типа, с использованием комбинации розувастатина и эзетимиба в условиях реальной клинической практики амбулаторно-поликлинического звена крупного промышленного центра Западной Сибири показало, что назначение комбинированной липидемической терапии розувастатином в дозе 20 мг/сут и эзетимибом в дозе 10 мг/сут приводит к следующим положительным эффектам по сравнению с изолированным назначением только розувастатина в дозе 20 мг/сут в сроке наблюдения до 12 мес.:

- снижению уровня ХС-ЛПНП в крови;
- уменьшению концентрации СРБ;
- уменьшению количества госпитализаций, обусловленных заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

В то же время добавление эзетимиба к розувастатину не позволяет добиться регресса каротидного атеросклероза, статистически значимого снижения количества неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. 

Поступила / Received: 03.08.2020  
 Поступила после рецензирования / Revised: 24.08.2020  
 Принята в печать / Accepted: 31.08.2020

## Список литературы

1. Аронов Д.М., Лупанов В.П. *Атеросклероз и коронарная болезнь сердца*. 2-е изд., перераб. М.: Триада-Х; 2009. 248 с.
2. Дианов М.А., Никитина С.Ю. (ред.) *Здравоохранение в России*. 2015. М.; 2015. 174 с. Режим доступа: <https://psychiatr.ru/download/2555?view=1&name=zdrav15.pdf>.
3. Беленков Ю.Н., Фомин И.В., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Бадин Ю.В., Галявич А.С. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации. Данные ЭПОХА-ХСН (часть 2) *Сердечная недостаточность*. 2006;7(3):3–7. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18849315>.

4. DeBacquer D., DeSmedt D., Kotseva K. et al. Incidence of cardiovascular events with stabilized coronary heart disease: the EUROASPIRE IV follow-up study. *Eur J Epidemiol.* 2019;34(3):247–258. doi: 10.1007/s10654-018-0454-0.
5. Ярбеков Р.Р., Сигаев И.Ю., Керен М.А., Назаров А.А., Казарян А.В., Арзуманян М.А. Сахарный диабет и другие предикторы возникновения неблагоприятных осложнений у больных ишемической болезнью сердца, перенесших аортокоронарное шунтирование. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания.* 2015;16(6):21–27. Режим доступа: [https://cvdru-journal.com/catalog/detail.php?SECTION\\_ID=696&ID=18581](https://cvdru-journal.com/catalog/detail.php?SECTION_ID=696&ID=18581).
6. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M. et al. 2019. Рекомендации ESC/EAS по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(5):38–26. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3826.
7. Строкова Е.В., Наумова Е.А., Шварц Ю.Г. Динамика аффективных расстройств на фоне длительного приема atorvastatina, отношение к болезни и приверженность лечению статином пациентов с высоким риском развития ИБС. *Современные проблемы науки и образования.* 2011;(6). Режим доступа: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=5004>
8. Ridker P.M., Macfadyen J.G., Nordestgaard B.G., Koenig W., Kastelein J.J., Genest J., Glynn R.J. Rosuvastatin for primary prevention among individuals with elevated high-sensitivity c-reactive protein and 5% to 10% and 10% to 20% 10-year risk. Implications of the Justification for Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) trial for "intermediate risk". *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2010;3(5):447–452. doi: 10.1161/circoutcomes.110.938118.
9. Карпов Ю.А., Талицкий К.А. Интенсивная гиполипидемическая терапия: фокус на розувастатин. *Атмосфера. Новости кардиологии.* 2016;(1):26–33. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26000380>.
10. Яльмов А.А., Шехян Г.Г., Шикота А.М. Место розувастатина в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. *Consilium Medicum.* 2016;18(5):70–76. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26404393>.
11. Colhoun H.M., Betteridge D.J., Durrington P.N., Hitman G.A., Neil H.A., Livingstone S.J. et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004;364(9435):685–696. doi: 10.1016/s0140-6736(04)16895-5.
12. Kearney P.M., Blackwell L., Collins R., Keech A., Simes J., Peto R. et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet.* 2008;371(9607):117–125. doi: 10.1016/s0140-6736(08)60104-x.
13. Baigent C., Keech A., Kearney P.M., Blackwell L., Buck G., Pollicino C. et al. Efficacy and safety of cholesterol lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet.* 2005;366(9493):1267–1278. doi: 10.1016/s0140-6736(08)60104-x.
14. Cannon C.P., Steinberg B.A., Murphy S.A., Mega J.L., Braunwald E. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(3):438–445. doi: 10.1016/j.jacc.2006.04.070.
15. Crouse J.R. 3<sup>rd</sup>, Raichlen J.S., Riley W.A., Evans G.W., Palmer M.K., O'Leary D.H. et al. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. *JAMA.* 2007;297(12):1344–1353. doi: 10.3810/psm.2010.06.1797.
16. Jones P.H., Davidson M.H., Stein E.A., Bays H.E., McKenney J.M., Miller E. et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR<sup>®</sup> Trial). *Am J Cardiol.* 2003;92(2):152–160. doi: 10.1016/s0002-9149(03)00530-7.
17. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал.* 2016;8(136):7–13. doi: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
18. Giugliano D., Meier J.J., Esposito K. Heart failure and type 2 diabetes: From cardiovascular outcome trials, with hope. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(5):1081–1087. doi: 10.1111/dom.13629.
19. Silverman M.G., Ference B.A., Im K., Wiviott S.D., Giugliano R.P., Grundy S.M. et al. Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2016;316(12):1289–1297. doi: 10.1001/jama.2016.13985.

## References

1. Aronov D.M., Lupanov V.P. *Atherosclerosis and coronary heart disease.* 2<sup>nd</sup> ed. Moscow: Triada-X; 2009. 248 p. (In Russ.)
2. Dianov M.A., Nikitina S.Yu. (ed.) *Healthcare in Russia.* 2015. Moscow; 2015. 174 p. (In Russ.) Available at: <https://psychiatr.ru/download/2555?view=1&name=zdrav15.pdf>.
3. Belenkov Yu.N., Fomin I.V., Mareev V.Yu., Ageev F.T., Badin Yu.V., Galyavich A.S. et al. Prevalence of chronic heart failure in the European part of the Russian Federation: data from EPOCH-CHF. *Serdechnaya nedostatochnost = Heart Failure.* 2006;7(3):3–7. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18849315>.
4. DeBacquer D., DeSmedt D., Kotseva K. et al. Incidence of cardiovascular events with stabilized coronary heart disease: the EUROASPIRE IV follow-up study. *Eur J Epidemiol.* 2019;34(3):247–258. doi: 10.1007/s10654-018-0454-0.
5. Yarbekov R.R., Sigaev I.Yu., Keren M.A., Nazarov A.A., Kazaryan A.V., Arzumanyan M.A. Diabetes mellitus and other predictors of adverse events in patients with coronary artery disease after coronary artery bypass grafting. *Byulleten NTSSSKH im. A.N. Bakuleva RAMN. Serdechno-sosudistye zabolovaniya = The Bulletin of Bakulev Center Cardiovascular Diseases.* 2015;16(6):21–27. (In Russ.) Available at: [https://cvdru-journal.com/catalog/detail.php?SECTION\\_ID=696&ID=18581](https://cvdru-journal.com/catalog/detail.php?SECTION_ID=696&ID=18581).
6. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(5):38–26. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2020-3826.
7. Strokovaya E.V., Naumova E.A., Shvarts Y.G. Dynamics of affective disorders during long-term atorvastatin taking, patients relation to illness and adherence to statin therapy of patients with high risk of manifestation of coronary artery disease. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education.* 2011;(6). Available at: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=5004>
8. Ridker P.M., Macfadyen J.G., Nordestgaard B.G., Koenig W., Kastelein J.J., Genest J., Glynn R.J. Rosuvastatin for primary prevention among individuals with elevated high-sensitivity c-reactive protein and 5% to 10% and 10% to 20% 10-year risk. Implications of the Justification for Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) trial for "intermediate risk". *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2010;3(5):447–452. doi: 10.1161/circoutcomes.110.938118.
9. Karpov Yu.A., Talitskiy K.A. Intensive lipid-lowering therapy: focus on Rosuvastatin. *Atmosfera. Novosti kardiologii = Atmosphere. Cardiology news.* 2016;(1):26–33. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26000380>.
10. Yalymov A.A., Shekhyan G.G., Shchikota A.M., Zadionchenko V.S. Role of rosuvastatin in the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Consilium Medicum.* 2016;18(5):70–76. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26404393>.
11. Colhoun H.M., Betteridge D.J., Durrington P.N., Hitman G.A., Neil H.A., Livingstone S.J. et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004;364(9435):685–696. doi: 10.1016/s0140-6736(04)16895-5.
12. Kearney P.M., Blackwell L., Collins R., Keech A., Simes J., Peto R. et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet.* 2008;371(9607):117–125. doi: 10.1016/s0140-6736(08)60104-x.
13. Baigent C., Keech A., Kearney P.M., Blackwell L., Buck G., Pollicino C. et al. Efficacy and safety of cholesterol lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet.* 2005;366(9493):1267–1278. doi: 10.1016/s0140-6736(08)60104-x.
14. Cannon C.P., Steinberg B.A., Murphy S.A., Mega J.L., Braunwald E. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(3):438–445. doi: 10.1016/j.jacc.2006.04.070.
15. Crouse J.R. 3<sup>rd</sup>, Raichlen J.S., Riley W.A., Evans G.W., Palmer M.K., O'Leary D.H. et al. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. *JAMA.* 2007;297(12):1344–1353. doi: 10.3810/psm.2010.06.1797.

16. Jones P.H., Davidson M.H., Stein E.A., Bays H.E., McKenney J.M., Miller E. et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR\* Trial). *Am J Cardiol.* 2003;92(2):152–160. doi: 10.1016/s0002-9149(03)00530-7.
17. Fomin I.V. Chronic heart failure in russian federation: what do we know and what to do. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2016;(8):7–13. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
18. Giugliano D., Meier J.J., Esposito K. Heart failure and type 2 diabetes: From cardiovascular outcome trials, with hope. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(5):1081–1087. doi: 10.1111/dom.13629.
19. Silverman M.G., Ference B.A., Im K., Wiviott S.D., Giugliano R.P., Grundy S.M. et al. Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2016;316(12):1289–1297. doi: 10.1001/jama.2016.13985.

### **Информация об авторах:**

**Синькова Маргарита Николаевна**, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии, последипломной подготовки и сестринского дела, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 650056, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а; e-mail: margov@inbox.ru

**Исаков Леонид Константинович**, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии, последипломной подготовки и сестринского дела, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 650056, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а; e-mail: isakov@inbox.ru

**Синьков Максим Алексеевич**, к.м.н., сердечно-сосудистый хирург, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; 650002, Россия, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6; e-mail: fox2you@mail.ru

**Плотникова Екатерина Юрьевна**, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии, последипломной подготовки и сестринского дела, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 650056, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а; e-mail: eka-pl@rambler.ru

**Гуляева Елизавета Николаевна**, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии, последипломной подготовки и сестринского дела, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 650056, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а; e-mail: gulyaeva.en@kemsma.ru

### **Information about the authors:**

**Margarita N. Sinkova**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Polyclinic Therapy, Postgraduate Education and Nursing Care, Federal State-Funded Educational Institution of Higher Education “Kemerovo State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 22a, Voroshilov St., Kemerovo, 650029, Russia; e-mail: margov@inbox.ru

**Leonid K. Isakov**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Polyclinic Therapy, Postgraduate Education and Nursing Care, Federal State-Funded Educational Institution of Higher Education “Kemerovo State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 22a, Voroshilov St., Kemerovo, 650029, Russia; e-mail: isakov@inbox.ru

**Maxim A. Sinkov**, Cand. of Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”; 6, Sosnovy Bulvar, Kemerovo, 650002, Russia; e-mail: fox2you@mail.ru

**Ekaterina Yu. Plotnikova**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Department of Polyclinic Therapy, Postgraduate Education and Nursing Care, Federal State-Funded Educational Institution of Higher Education “Kemerovo State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 22a, Voroshilov St., Kemerovo, 650029, Russia; e-mail: eka-pl@rambler.ru

**Elizavetta N. Gulyaeva**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Department of Polyclinic Therapy, Postgraduate Education and Nursing Care, Federal State-Funded Educational Institution of Higher Education “Kemerovo State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 22a, Voroshilov St., Kemerovo, 650029, Russia; e-mail: gulyaeva.en@kemsma.ru