

УДК [616.12 – 005.4: 616.379 – 008.64] – 085.356 – 078:577.125

## **ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ С ПРИМИНЕНИЕМ АЛЬФА-ЛИПОЕВОЙ КИСЛОТЫ НА ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

Журавлёва Л.В., Лопина Н.А.

*Харьковский национальный медицинский университет, Украина*

### **Резюме**

**Цель исследования** - оценить показатели липидного обмена у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) в зависимости от наличия сахарного диабета (СД) 2-го типа и характера поражения коронарных артерий (КАр) до терапии и в процессе проводимой стандартной и комбинированной терапии с добавлением альфа-липоевой кислоты (АЛК).

**Материалы и методы:** обследован 131 пациент с ИБС. Контрольную группу составило 20 практически здоровых добровольцев соответствующего пола и возраста. В зависимости от наличия СД 2-го типа больные ИБС были разделены на 2 группы: 1-ая группа (n= 70) - больные с сопутствующим СД 2-го типа, 2-ая группа (n= 61) - больные ИБС без сопутствующего СД 2-го типа. Всем пациентам для верификации диагноза ИБС проводилась коронарография. Все пациенты в зависимости от характера поражения КАр и проводимой терапии были разделены на 2 подгруппы – подгруппа IA (стандартной терапии) и подгруппа IB (комбинированной терапии). У всех больных оценивались показатели липидного обмена до терапии и после 3 месяца лечения.

**Результаты.** У пациентов 1-ой группы стандартной терапии после 3 месяца лечения было отмечено достоверное снижение уровня ХС ЛПНП, а также недостоверное снижение уровня ОХ, повышение ХС ЛПВП, снижение коэффициента атерогенности (КА). У пациентов 2-ой группы стандартной терапии после 3 месяца лечения было отмечено достоверное снижение КА, а также недостоверное снижение уровня ОХ, ХС ЛПНП. У пациентов 1-ой группы комбинированной терапии после 3 месяца лечения было отмечено достоверное снижение уровня ОХ, ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, КА, повышения ХС ЛПВП. У

пациентов 1-ой группы комбинированной терапии после 3 месяца лечения было отмечено достоверное снижение уровня ОХ, ХС ЛПНП, КА, повышения ХС ЛПВП, а также недостоверное снижение уровня ТГ, ХС ЛПОНП. В подгруппе стандартной терапии (IA) через 3 месяца лечения было отмечено достоверное снижение уровня ОХ, ХС ЛПНП, КА. В подгруппе комбинированной терапии (IB) через 3 месяца лечения наряду с достоверным снижением уровня ОХ, ХС ЛПНП, КА, отмечалось достоверное снижение уровня ТГ, ХС ЛПОНП, повышение уровня ХС ЛПВП. Среди пациентов подгруппы IA только 6 человек (23%) (2 человека 1 группы, 4 человека 2 группы) достигли целевых значений ХС ЛПНП (менее 1,8 ммоль/л) для пациентов высокого/очень высокого КВР, в то время как среди пациентов подгруппы IB 45 человек (43%) (29 человек 1-й группы, 16 человек 2-й группы) достигли целевых значений ХС ЛПНП.

**Выводы.** Применение в схемах комбинированной терапии АЛК способствует достоверному снижению уровня ОХ, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, ТГ, КА, повышению ХС ЛПВП и как следствие возможному снижению резидуального сердечно-сосудистого риска у пациентов с ИБС в том числе и СД 2-го типа, улучшению вторичной профилактики. Однако, необходимо проведение дальнейших клинических исследований для уточнения роли АЛК в снижении кардиоваскулярного риска. Особые преимущества имеет назначение АЛК пациентам с сопутствующим СД 2-го типа, учитывая её влияния на все показатели диабетической дислипидемии, связанные с развитием и прогрессированием атеросклеротического процесса.

**Ключевые слова:** атеросклероз коронарных сосудов, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2-го типа, липиды, холестерин, альфа-липоевая кислота.

### **Abstract**

**Effect of combination therapy with alpha-lipoic acid on lipid metabolism in patients with coronary artery disease**

Zhuravlyova L., Lopina N.

**The purpose of research** - to assess the markers of the lipid metabolism in patients with coronary artery disease (CAD), depending on the presence type 2 diabetes mellitus (T2DM), the nature of coronary artery (CA) lesions before treatment and after

conducted the standard and combination therapy with the addition of alpha-lipoic acid (ALA).

**Materials and Methods:** 131 patients with CAD were examined. Depending on the presence of T2DM patients with CAD were divided into 2 groups: 1<sup>st</sup> group (n = 70) - patients with concomitant T2DM, 2<sup>nd</sup> group (n = 61) - patients with CAD and without T2DM. All patients were performed coronary angiography to verify the diagnosis of CAD. All patients depending on the nature of CA lesions and the nature of the therapy were divided into 2 subgroups - subgroup IA (standard therapy) and the subgroup IB (combination therapy). All patients were evaluated the markers of the lipid metabolism before therapy and after 3 months of treatment.

**Results:** In patients of the 1st group of standard therapy there was a significant decrease level of the LDL cholesterol, as well as an unreliable decrease in the level of total cholesterol, an increase in HDL cholesterol, and a decrease in atherogenic coefficient after 3 months of treatment. In patients of the 2nd group of standard therapy there were a significant reduction in atherogenic coefficient, as well as an unreliable decrease in the level of total cholesterol, LDL cholesterol after 3 months of treatment. In patients of the 1<sup>st</sup> group of combined therapy there were a significant decrease in the level of total cholesterol, TG, LDLC, VLDLC, and increase level of HDL cholesterol after 3 months of treatment. In patients of the 2<sup>nd</sup> group of combined therapy there were a significant decrease in the level of total cholesterol, LDL cholesterol, atherogenic coefficient, increased HDL cholesterol, as well as an unreliable decrease in the TG level, and VLDLC after 3 months of treatment. In a subgroup of standard therapy after 3 months of treatment there were a significant decrease in the level of total cholesterol, LDLC and atherogenic coefficient. In the subgroup of combined therapy after 3 months of treatment along with a significant decrease in the level of total cholesterol, LDLC and atherogenic coefficient there were a significant decrease in the TG level, VLDLC, and elevated HDL cholesterol. Among the patients of subgroup IA only 6 people (23%) (2 persons of the 1<sup>st</sup> group, 4 persons of the 2<sup>nd</sup> group) achieved the target level of the LDL cholesterol (less than 1.8 mmol / l) for patients with high / very high cardiovascular risk, while among patients Subgroup IB 45 people (43%) (29 persons of the 1<sup>st</sup> group, 16 persons of the 2<sup>nd</sup> group) reached the target values of LDL cholesterol.

**Conclusions.** The use of ALA in the schemes of combined therapy contributes to a significant decrease in the level of total cholesterol, LDL cholesterol, VLDL cholesterol, TG, increased HDL cholesterol and, as a consequence, a possible reduction of residual cardiovascular risk in patients with CAD including patients with T2DM, improve secondary prevention. However, further clinical studies are needed to clarify the role of ALA in reducing cardiovascular risk. Particular advantages are the appointment of ALA to patients with concomitant T2DM, given its effects on all markers of diabetic dyslipidemia associated with the development and progression of the atherosclerotic process.

**Keywords:** atherosclerosis, coronary artery disease, type 2 diabetes mellitus, lipids, cholesterol, alpha-lipoic acid.

#### **Актуальность исследования.**

Сердечно-сосудистые (СС) заболевания являются ведущей причиной смертности во всём мире, основой их патогенеза является атеросклеротическое поражение сосудов, что приводит к возникновению и прогрессированию ишемической болезни сердца (ИБС) [1].

Во всем мире постоянно растет количество больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа. По данным Международной диабетической федерации, число больных СД в мире среди взрослого населения в настоящее время составляет около 382 млн., а к 2035 году достигнет 592 млн. [4,14]. Патология СС системы встречается более чем у половины больных СД 2-го типа, а по данным некоторых авторов ее распространенность достигает 90-100% [4,8,14]. Такие больные составляют группу очень высокого кардиоваскулярного риска (КВР), поскольку причиной смерти в 75% случаев в данной популяции пациентов являются СС заболевания. Атеросклеротические изменения сосудов у больных диабетом возникают на 8-10 лет раньше, чем в общей популяции, что сопровождается ускоренным развитием ИБС вследствие диабетической дислипидемии (повышение холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов (ТГ), снижение ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП)), гиперинсулинемии, гипергликемии, активации системного воспаления, системного оксидантного стресса [2,4,8,9,12,14].

В настоящее время несмотря на то, что применение статинов снижает СС смертность даже при проведении адекватной статинотерапии остается высокий остаточный (резидуальный) КВР, а увеличение дозы статинов при проведении агрессивной липидоснижающей терапии не приводит к уменьшению резидуального риска [5,6,8]. Согласно определению Международной инициативной группы, резидуальный КВР - это значительный остаточный риск макрососудистых событий и микрососудистых осложнений, который сохраняется у большинства пациентов, несмотря на действующие стандарты медицинской помощи, в том числе достижения целевых уровней ХС ЛПНП и интенсивного контроля артериального давления и глюкозы в крови [3,8,14]. У пациентов с СД 2-го типа резидуальный КВР связывают с наличием специфической диабетической дислипидемии, которая заключается, как было указано выше в повышении уровня ТГ, мелких частиц ЛПНП, обогащенных ТГ, а также снижении ЛПВП. В метаанализе 14 исследований с участием 90 056 пациентов было показано снижение СС смертности при проведении статинотерапии как в группах пациентов с СД 2-го типа, так и без него. Однако при субанализе в группе пациентов с СД 2-го типа (n = 18 686, средний срок наблюдения 4,3 года) был обнаружен высокий остаточный риск развития макрососудистых осложнений по сравнению с группой пациентов без сопутствующего СД [8,14].

В недавно проведенном исследовании Yi. X. доказано, что снижение экспрессии генов синтазы альфа-липоевой кислоты (АЛК) усугубляет атеросклероз у мышей, больных СД с дефицитом аполипопротеина Е, и ассоциируется с повышенными показателями оксидантного стресса, снижением антиоксидантной защиты (АОЗ), усилением системного перекисного окисления липидов (ПОЛ). Доказано также, что дефицит синтазы АЛК ассоциирован с активацией маркеров воспаления (фактором некроза опухолей -  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), моноцит-хемоаттрактивным протеином-1 (MCP-1), что свидетельствует об активации воспалительного ответа, являющегося неотъемлемым компонентом повреждения сосудов и развития эндотелиальной дисфункции, атеросклероза [15].

АЛК синтезируется в митохондриях и является важным звеном системы АОЗ наряду с супероксиддисмутазой, каталазой, глутатионпероксидазой,

металлосвязывающими белками (хеллатами), глутатионом, убихиноном, мочевой кислотой, аскорбиновой кислотой, токоферолом, селеном, рибофлавином, а также является кофактором ряда метаболических процессов, и выступает как в роли антиоксиданта прямого действия, так и оказывает опосредованное антиоксидантное действие. АЛК представляет собой рацемическую смесь R(+)- и S(-)-изомеров. R(+)-изомер действует как незаменимый кофактор, в то время как S(-)-изомер препятствует его полимеризации для усиления его биодоступности. Именно с R(+)-изомером и связаны основные терапевтические эффекты АЛК: блокирование активных форм кислорода, восстановление других эндогенных антиоксидантов (витамина Е, С, глутатиона), хелатирование ионов двухвалентных металлов благодаря наличию в своей структуре двух тиоловых групп, репарация окисленных белков, регуляция генной транскрипции, ингибирование активации ядерного фактора каппа-β. Преимуществом АЛК в сравнении с другими антиоксидантами являются как гидрофильные, так и липофильные свойства, что способствует широкому распространению вещества в организме – и в клеточных мембранах, и в цитоплазме клеток, благодаря чему АЛК очень часто называют «антиоксидантом в квадрате», «универсальным антиоксидантом». Витамин Е, например, представляет собой липофильное соединение, а витамин С – гидрофильное. Экспериментальные исследования показали, что после введения АЛК отмечалось снижение потребления железа, его внутриклеточной концентрации, что способствовало снижению риска индуцированного железом окислительного стресса. Большой интерес представляют изучение влияния АЛК на метаболические процессы, регуляцию углеводного и липидного обменов, эндотелиальную дисфункцию и атеросклероз, а, следовательно, на основные компоненты, составляющие КВР [7,10,11,13,15].

В настоящее время недостаточно изучено влияние комбинированной терапии с добавлением АЛК на показатели липидного обмена у лиц с ИБС как на фоне СД 2-го типа, так и без него.

Цель работы - оценить показатели липидного обмена у больных ИБС в зависимости от наличия СД 2-го типа и характера поражения коронарных артерий

(КАр) до терапии и в процессе проводимой стандартной и комбинированной терапии с добавлением АЛК.

### **Материалы и методы:**

В условиях кардиологического отделения КУОЗ «Областная клиническая больница – Центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф» г. Харькова было обследован 131 пациент (89 мужчин, 42 женщин), средний возраст которых составил  $59,6 \pm 9,11$  лет.

Контрольную группу составило 20 практически здоровых добровольцев соответствующего пола и возраста.

Верификация диагноза – ИБС, стабильная стенокардия напряжения проводилась на основании клинико-anamnestического и инструментального исследований путем проведения коронарорентрикулографии, велоэргометрии и холтеровского мониторирования ЭКГ с использованием критериев, рекомендованных Украинским обществом кардиологов (2007), Ассоциации кардиологов Украины (В.М. Коваленко, Н.И. Лутай, Ю.М. Сиренко, 2011), рекомендаций Рабочей группы по проблемам атеросклероза и хронических форм ИБС от 2008 года Ассоциации кардиологов Украины [4,5]; диагноз СД – согласно классификации нарушений гликемии (ВОЗ, 1999) [3,14]. Верификация диагноза СД 2-го типа основывалась на определении показателей углеводного обмена (использовались показатели краткосрочного и долгосрочного углеводного балансов - гликемический профиль и гликозилированный гемоглобин (HbA1c)). Оценка липидного обмена (общий ХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП и очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), ТГ (наборы реактивов «Das spectrum med», Молдова), коэффициент атерогенности (КА) рассчитывался по формуле А.Н. Климова.

Всем пациентам для верификации диагноза ИБС проводилась коронарография правой и левой КАр в стандартных проекциях с помощью ангиографа Siemens AXIOM Artis.

В зависимости от наличия СД 2-го типа больные ИБС были разделены на 2 группы: 1-ая группа (n= 70) - больные с сопутствующим СД 2-го типа, 2-ая группа (n= 61) - больные ИБС без сопутствующего СД 2-го типа.

При оценке гемодинамической значимости поражения коронарного русла мы ориентировались на анатомическую классификацию поражений КАр, согласно которой стенозы КАр менее 70% принято считать гемодинамически незначимыми, стенозы более 70 % принято считать гемодинамически значимыми [4, %]. В исследовании у всех пациентов по данным коронарографии проводилась оценка наличия и выраженности поражения КАр. В результате было выявлено 19 пациентов 1-ой группы и 15 пациентов 2-ой с гемодинамически незначимыми стенозами КАр менее 70%, 51 пациент 1-ой группы, 46 пациентов 2-ой группы с гемодинамически значимыми стенозами КАр. С диффузным поражением КАр было выявлено 42 пациента 1-ой группы, 8 пациентов 2-ой группы, соответственно, без диффузного поражения КАр было выявлено 28 пациентов 1-ой группы, 53 пациента 2-ой группы.

С учётом данных коронарографии и планируемой проводимой терапии были выделены две подгруппы пациентов - подгруппа IA и подгруппа IB.

Пациенты обеих групп с гемодинамически незначимыми стенозами КАр и/или отсутствием диффузного поражения КАр – подгруппа IA (n=26) получали стандартную терапию. Пациенты обеих групп с гемодинамически значимыми стенозами КАр и/или диффузным поражением КАр – подгруппа IB (n=105) получали в дополнение к стандартной терапии получали АЛК 600 мг в сутки в течение первых 10 дней инъекционно, затем 300 мг в сутки внутрь в течение 3-х месяцев.

Все больные получали стандартную терапию ИБС согласно клинических протоколов оказания медицинской помощи больным с ИБС: стабильной стенокардией напряжения II ФК и III ФК, которая включала в качестве гиполипидемической терапии использования статинов - приём розувастатина в дозировке 20 мг 1 раз в день [4,5]. Пациенты с СД 2-го типа получали метформин в индивидуально подобранной дозировке [3,14].

Мониторинг состояния пациентов осуществлялся дважды: при поступлении в стационар и через 3 месяца для оценки эффективности проводимой терапии.

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью пакета программ Statistica ver. 10.0 for Windows и Exel 2010. Проверка

нормальности распределения проводилась с помощью критерия Вилкоксона, Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилкса. В случае нормального распределения использовались методы параметрической статистики, при ненормальном распределении оценивались методы непараметрической статистики [2].

Оценку достоверности различий между группами при нормальном распределении производили с помощью t-критерия Стьюдента, в случае ненормального распределения с помощью U-критерия Манна – Уитни. Статистически достоверным считали различия при  $p < 0,05$  [2].

### Результаты и обсуждение.

В ходе исследования нами оценивались показатели липидного обмена у больных ИБС в сравнении с контрольной группой лиц соответствующего пола и возраста без ангиографических признаков коронарного атеросклероза. Среди пациентов 1-ой и 2-ой групп не было выявлено отличий по количеству лиц, имеющих в анамнезе предшествующий приём статинов ( $n_1=24, n_2=20; p > 0,05$ ).

У пациентов с ИБС как 1-ой, так и 2-ой групп в сравнении с лицами контрольной группы были достоверно более высокие значения показателей общего ХС, ТГ, ХС ЛПОНП, коэффициента атерогенности, а также достоверно снижен уровень ХС ЛПВП (Табл.1). Кроме того, у пациентов 1-ой группы регистрировались достоверно большие средние значения уровня ТГ в сравнении со 2-ой группой ( $1,9 \pm 0,8$  ммоль/л vs  $1,6 \pm 0,6$  ммоль/л;  $p_{12}=0,02$ ), в то время как во 2-ой группе уровень ТГ достоверно не отличался от показателей контрольной группы (Табл.1).

Табл.1. Оценка липидного обмена у больных ИБС в сравнении с контрольной группой.

Группы Показатель	Контрольная группа ( $n_k=20$ )	1 группа ( $n_1=70$ )	2 группа ( $n_2=61$ )
Общий холестерин, ммоль/л	$4,0 \pm 0,5$	$4,9 \pm 1,1\#$	$4,8 \pm 1,0\#\#$
Триглицериды, ммоль/л	$1,5 \pm 0,3$	$1,9 \pm 0,8^*/\#\#\#$	$1,6 \pm 0,6$
ХС ЛПВП, ммоль/л	$1,6 \pm 0,2$	$1,3 \pm 0,2\#\#\#\#$	$1,3 \pm 0,2\#\#\#\#$
ХС ЛПНП, ммоль/л	$2,5 \pm 0,3$	$2,8 \pm 0,9$	$2,8 \pm 0,8$
ХС ЛПОНП, ммоль/л	$0,5 \pm 0,2$	$0,8 \pm 0,4\#\#\#\#\#$	$0,8 \pm 0,3\#\#\#\#\#\#$
КА, ед.	$2,3 \pm 0,2$	$2,7 \pm 0,5\#\#\#\#\#\#\#\#$	$2,8 \pm 0,6\#\#\#\#\#\#\#\#\#$

Количественные переменные представлены, как  $M \pm SD$ . Различие в сравнении с величиной показателя у пациентов 2-ой группы статистически достоверно: \*  $p=0,02$ . Различие в сравнении с величиной показателя у пациентов контрольной группы статистически достоверно: #  $p=0,0003$ ; ##  $p=0,001$ ; ###  $p=0,0072$ ; ####  $p=0,0000$ ; #####  $p=0,0002$ ; #####  $p=0,0014$ ; #####  $p=0,0005$ .

В ходе исследования нами оценивались показатели липидного обмена в зависимости от режима терапии. У пациентов 1-ой группы стандартной терапии через 3 месяца лечения было отмечено достоверное снижение уровня ХС ЛПНП ( $3,10 \pm 0,82$  ммоль/л vs  $2,54 \pm 0,60$  ммоль/л,  $p=0,035$ ), а также снижение уровня ОХ ( $5,29 \pm 1,18$  ммоль/л vs  $4,61 \pm 0,92$  ммоль/л), повышение ХС ЛПВП ( $1,37 \pm 0,18$  ммоль/л vs  $1,43 \pm 0,18$  ммоль/л), снижение КА ( $2,83 \pm 0,46$  vs  $2,54 \pm 0,42$ ), однако достоверной разницы не было ( $p > 0,05$ ). У пациентов 2-ой группы стандартной терапии через 3 месяца лечения было отмечено достоверное снижение КА ( $2,70 \pm 0,48$  vs  $2,27 \pm 0,37$ ,  $p=0,0067$ ), а также снижение уровня ОХ ( $4,64 \pm 1,04$  ммоль/л vs  $4,14 \pm 0,78$  ммоль/л), снижение ХС ЛПНП ( $2,75 \pm 0,76$  ммоль/л vs  $2,33 \pm 0,64$  ммоль/л), однако достоверной разницы не было ( $p > 0,05$ ). У пациентов 1-ой группы комбинированной терапии через 3 месяца лечения было отмечено достоверное снижение уровня ОХ ( $4,81 \pm 1,02$  ммоль/л vs  $4,13 \pm 0,80$  ммоль/л,  $p=0,0001$ ), ТГ ( $1,86 \pm 0,77$  ммоль/л vs  $1,32 \pm 0,54$  ммоль/л,  $p=0,00001$ ), ХС ЛПНП ( $2,69 \pm 0,86$  ммоль/л vs  $2,14 \pm 0,60$  ммоль/л,  $p=0,0001$ ), ХС ЛПОНП ( $0,82 \pm 0,33$  ммоль/л vs  $0,65 \pm 0,27$  ммоль/л,  $p=0,0015$ ), КА ( $2,71 \pm 0,53$  vs  $2,30 \pm 0,47$ ,  $p=0,00001$ ), повышения ХС ЛПВП ( $1,30 \pm 0,14$  ммоль/л vs  $1,41 \pm 0,16$  ммоль/л,  $p=0,0001$ ). У пациентов 2-ой группы комбинированной терапии через 3 месяца лечения было отмечено достоверное снижение уровня ОХ ( $4,83 \pm 1,04$  ммоль/л vs  $4,33 \pm 0,80$  ммоль/л,  $p=0,0052$ ), ХС ЛПНП ( $2,83 \pm 0,79$  ммоль/л vs  $2,14 \pm 0,48$  ммоль/л,  $p=0,00001$ ), КА ( $2,85 \pm 0,61$  vs  $2,54 \pm 0,48$ ,  $p=0,0037$ ), повышения ХС ЛПВП ( $1,28 \pm 0,16$  ммоль/л vs  $1,38 \pm 0,15$  ммоль/л,  $p=0,0012$ ), а также снижение уровня ТГ ( $1,63 \pm 0,65$  ммоль/л vs  $1,50 \pm 0,65$  ммоль/л), снижение ХС ЛПОНП ( $0,79 \pm 0,36$  ммоль/л vs  $0,72 \pm 0,32$  ммоль/л), однако достоверной разницы не было ( $p > 0,05$ ) (Табл.2.).

Табл.2. Оценка показателей липидного обмена у больных ИБС в зависимости от наличия СД 2-го типа и характера проводимой терапии до лечения и через 3 месяца терапии.

Показатель Группы	1 группа стандартная терапия (n=12)	1 группа комбинированная терапия (n=58)	2 группа стандартная терапия (n=14)	2 группа комбинированная терапия (n=47)
ОХ, ммоль/л до терапии/ через 3 месяца терапии	5,29±1,18	4,81±1,02	4,64±1,04	4,83±1,04
	4,61±0,92	4,13±0,80**	4,14±0,78	4,33±0,80##
ТГ, ммоль/л до терапии/ через 3 месяца терапии	1,85±1,01	1,86±0,77	1,33±0,40	1,63±0,65
	1,80±1,00	1,32±0,54***	1,30±0,38	1,50±0,65
ХС ЛПВП, ммоль/л до терапии/ через 3 месяца терапии	1,37±0,18	1,30±0,14	1,30±1,19	1,28±0,16
	1,43±0,18	1,41±0,16****	1,29±0,16	1,38±0,15###
ХС ЛПНП, ммоль/л до терапии/ через 3 месяца терапии	3,10±0,82	2,69±0,86	2,75±0,76	2,83±0,79
	2,54±0,60*	2,14±0,60 *****	2,33±0,64	2,14±0,48####
ХС ЛПОНП, ммоль/л до терапии/ через 3 месяца терапии	0,82±0,46	0,82±0,33	0,60±0,18	0,79±0,36
	0,78±0,46	0,65±0,27 *****	0,59±0,19	0,72±0,32
КА, ед. до терапии/ через 3 месяца терапии	2,83±0,46	2,71±0,53	2,70±0,48	2,85±0,61
	2,54±0,42	2,30±0,47 *****	2,27±0,37#	2,54±0,48#####

Примечание: Различие в сравнении с величиной показателя у пациентов 1-ой группы стандартной терапии до лечения статистически достоверно: \*p=0,035. Различие в сравнении с величиной показателя у пациентов 1-ой группы комбинированной терапии до лечения статистически достоверно: \*\*p=0,0001; \*\*\*p=0,00001; \*\*\*\*p=0,0001; \*\*\*\*\*p=0,0001; \*\*\*\*\*p=0,0015; \*\*\*\*\* p=0,00001.

Различие в сравнении с величиной показателя у пациентов 2-ой группы стандартной терапии через 3 месяца статистически достоверно: # p=0,0067. Различие в сравнении с величиной показателя у пациентов 2-ой группы комбинированной терапии через 3 месяца статистически достоверно: ## p=0,0052; ### p=0,0012; #### p=0,00001; ##### p=0,0037.

Также нами оценивались режимы терапии вне зависимости от наличия СД 2-го типа – стандартная (подгруппа IA (n=26)) и комбинированная (подгруппа IB (n=105)). В подгруппе стандартной терапии через 3 месяца лечения было отмечено достоверное снижение уровня ОХ ( $4,94 \pm 1,14$  ммоль/л vs  $4,36 \pm 0,86$  ммоль/л,  $p=0,0218$ ), снижение ХС ЛПНП ( $2,91 \pm 0,79$  ммоль/л vs  $2,43 \pm 0,62$  ммоль/л,  $p=0,0092$ ), КА ( $2,76 \pm 0,46$  vs  $2,40 \pm 0,41$ ,  $p=0,0022$ ) (Табл.3.). В подгруппе комбинированной терапии через 3 месяца лечения наряду с достоверным снижением уровня ОХ ( $4,82 \pm 1,02$  ммоль/л vs  $4,22 \pm 0,80$  ммоль/л,  $p=0,00001$ ), ХС ЛПНП ( $2,75 \pm 0,83$  ммоль/л vs  $2,14 \pm 0,55$  ммоль/л,  $p=0,00001$ ), КА ( $2,77 \pm 0,57$  vs  $2,41 \pm 0,49$ ,  $p=0,00001$ ), отмечалось достоверное снижение уровня ТГ ( $1,76 \pm 0,72$  ммоль/л vs  $1,40 \pm 0,60$  ммоль/л,  $p=0,0001$ ), ХС ЛПОНП ( $0,81 \pm 0,34$  ммоль/л vs  $0,68 \pm 0,30$  ммоль/л,  $p=0,0018$ ), повышение уровня ХС ЛПВП ( $1,29 \pm 0,15$  ммоль/л vs  $1,40 \pm 0,15$  ммоль/л,  $p=0,00001$ ) (Табл.3.).

Табл.3. Оценка показателей липидного обмена у больных ИБС до лечения и через 3 месяца терапии в зависимости от режима терапии.

Показатель Группы	подгруппа IA (n=26)	подгруппа IB (n=105)
ОХ, ммоль/л до терапии/ через 3 месяца терапии	$4,94 \pm 1,14$	$4,82 \pm 1,02$
	$4,36 \pm 0,86^*$	$4,22 \pm 0,80\#$
ТГ, ммоль/л до терапии/ через 3 месяца терапии	$1,57 \pm 0,78$	$1,76 \pm 0,72$
	$1,53 \pm 0,76$	$1,40 \pm 0,60\#\#$
ХС ЛПВП, ммоль/л до терапии/ через 3 месяца терапии	$1,33 \pm 0,18$	$1,29 \pm 0,15$
	$1,35 \pm 0,17$	$1,40 \pm 0,15\#\#\#$
ХС ЛПНП, ммоль/л до терапии/ через 3 месяца терапии	$2,91 \pm 0,79$	$2,75 \pm 0,83$
	$2,43 \pm 0,62^{**}$	$2,14 \pm 0,55\#\#\#\#$
ХС ЛПОНП, ммоль/л до терапии/ через 3 месяца терапии	$0,71 \pm 0,35$	$0,81 \pm 0,34$
	$0,70 \pm 0,34$	$0,68 \pm 0,30\#\#\#\#\#$
КА, ед. до терапии/ через 3 месяца терапии	$2,76 \pm 0,46$	$2,77 \pm 0,57$
	$2,40 \pm 0,41^{***}$	$2,41 \pm 0,49\#\#\#\#\#\#$

Примечание: Различие в сравнении с величиной показателя у пациентов IA подгруппы до терапии статистически значимо: \* $p=0,0218$ ; \*\* $p=0,0092$ ; \*\*\* $p=0,0022$ . Различие в сравнении с величиной показателя у пациентов IB подгруппы до терапии статистически значимо: #  $p=0,00001$ ; ##  $p=0,0001$ ; ###  $p=0,00001$ ; ####  $p=0,00001$ ; #####  $p=0,0018$ ; #####  $p=0,00001$ .

Кроме того, следует отметить, что, несмотря на достоверное снижение уровня ХС ЛПНП среди пациентов подгруппы IA только 6 человек (23%) (2 человека 1-ой группы, 4 человека 2-ой группы) достигли целевых значений ХС ЛПНП (менее 1,8 ммоль/л) для пациентов высокого/очень высокого КВР, в то время как среди пациентов подгруппы IB 45 человек (43%) (29 человек 1-ой группы, 16 человек 2-ой группы) достигли целевых значений ХС ЛПНП.

### **Выводы.**

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о положительном влиянии проводимой стандартной и комбинированной терапии на показатели липидного обмена:

1. У пациентов 1-ой группы стандартной терапии через 3 месяца лечения было отмечено достоверное снижение уровня ХС ЛПНП, а также недостоверное снижение уровня ОХ, повышение ХС ЛПВП, снижение КА. У пациентов 2-ой группы стандартной терапии через 3 месяца лечения было отмечено достоверное снижение КА, а также недостоверное снижение уровня ОХ, ХС ЛПНП.
2. У пациентов 1-ой группы комбинированной терапии через 3 месяца лечения было отмечено достоверное снижение уровня ОХ, ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, КА, повышения ХС ЛПВП. У пациентов 2-ой группы комбинированной терапии через 3 месяца лечения было отмечено достоверное снижение уровня ОХ, ХС ЛПНП, КА, повышения ХС ЛПВП, а также недостоверное снижение уровня ТГ, ХС ЛПОНП.
3. В подгруппе стандартной терапии через 3 месяца лечения было отмечено достоверное снижение уровня ОХ, ХС ЛПНП, КА. В подгруппе комбинированной терапии через 3 месяца лечения наряду с достоверным снижением уровня ОХ, ХС ЛПНП, КА, отмечалось достоверное снижение уровня ТГ, ХС ЛПОНП, повышение уровня ХС ЛПВП.

4. Среди пациентов подгруппы IA только 6 человек (23%) (2 человека 1-ой группы, 4 человека 2-ой группы) достигли целевых значений ХС ЛПНП (менее 1,8 ммоль/л) для пациентов высокого/очень высокого КВР, в то время как среди пациентов подгруппы IB 45 человек (43%) (29 человек 1-ой группы, 16 человек 2-ой группы) достигли целевых значений ХС ЛПНП.

Применение в схемах комбинированной терапии АЛК способствует достоверному снижению уровня ОХ, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, ТГ, КА, повышению ХС ЛПВП и как следствие возможному снижению резидуального КВР у пациентов с ИБС в том числе и СД 2-го типа, улучшению вторичной профилактики. Однако, необходимо проведение дальнейших клинических исследований для уточнения роли АЛК в снижении КВР. Особые преимущества имеет назначение АЛК пациентам с сопутствующим СД 2-го типа, учитывая её влияния на все показатели диабетической дислипидемии, связанные с развитием и прогрессированием атеросклеротического процесса.

### **Список литературы**

1. Бідучак А.С. Епідеміологічні особливості хвороб системи кровообігу в Україні й Чернівецькій області / А.С. Бідучак, І.Д. Шкробанець, С.І. Леонець // Буковинський медичний вісник. – Том 17. – № 3 (67). – ч. 2. – 2013. – С. 100–103.
2. Москаленко В.Ф., Гульчій О.П., Голубчиков М.В., Ледошук БО., Лехан В.М., Огнєв В.А. Литвинова Л.О.. Максименко О.П., Тонковид О.Б./ За загальною редакцією члена-кореспондента АМН України, професора В.Ф. Москаленка / Біостатистика. –К.: Книга плюс, 2009. – 184 с.
3. Рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. EASD/ESC / Российский кардиологический журнал. – № 3 – (107). – 2014. – С. 6–70.
4. Стабільна ішемічна хвороба серця: адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. –2016. –К. – 177 с.

5. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: Стабільна ішемічна хвороба серця / Наказ МОЗ України від 02.03.2016 № 152. – 61 с.
6. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: цукровий діабет 2 типу (наказ МОЗ №1118 від 21.12.2012 р.). –с.115.
7. Dworacka M. Alpha-lipoic acid modifies circulating angiogenic factors in patients with type 2 diabetes mellitus / Dworacka M., Iskakova S., Krzyżagórska E., Wesołowska A., Kurmambayev Y., Dworacki G.// *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2015. –107, Suppl.2. – P.273–279.
8. Holme I. Prognostic model of residual risk for major cardiovascular events in statin-treated coronary patients: a combined analysis of the IDEAL and TNT trials / I. Holme; O.Faergeman; R. Fayyad; C.-C. Wun; J.Kastelein; A.Olsson, M. Tikkanen et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2012. – Vol. 59, Suppl.13s1. – E1495–E1495.
9. Huang Y. Associations of prediabetes with all-cause and cardiovascular mortality: A meta-analysis / Y. Huang, X. Cai, P. Chen, W. Mai et al. // *Annals of Medicine*. – 2014. – Vol.46. –P.684–692.
- 10.Liao Y.F. Coronary heart disease risk equivalence in diabetes and arterial diseases characterized by endothelial function and endothelial progenitor cell / Liao Y.F., Feng Y., Chen L.L., Zeng T.S., Yu F., Hu L.J.//*J Diabetes Complications*. – 2014. – Vol. 28, Suppl.2. –P.214–218.
- 11.Park S. Physiological effect and therapeutic application of alpha lipoic acid / Park S., Karunakaran U., Jeoung N.H., Jeon J.H., Lee I.K // *Current Medicinal Chemistry*. 2014. – Vol.21, Suppl.32. – P.3636–3645.
- 12.Sadeghi R. Premature Coronary Heart Disease and Traditional Risk Factors-Can We Do Better? / R. Sadeghi, N. Adnani, A.Erfanifar, L. Gachkar, Z. Maghsoomi // *International Cardiovascular Research Journal*. –2013. – Vol. 7, Suppl.2. –P.46–50.
- 13.Scaramuzza A. Alpha-Lipoic Acid and Antioxidant Diet Help to Improve Endothelial Dysfunction in Adolescents with Type 1 Diabetes: A Pilot Trial / Scaramuzza A., Giani E., Redaelli F., Ungheri S., Macedoni M., Giudici V., Bosetti

A., Ferrari M., Zuccotti G.V. // Journal of Diabetes Research. – 2015. Epub 2015 Jun 16.

14. Standards of medical care in diabetes — 2016. American Diabetes Association // Diabetes Care. – 2016. – Vol. 39, Suppl. 1. – S.1–S.109.

15. Yi X. Reduced alpha-lipoic acid synthase gene expression exacerbates atherosclerosis in diabetic apolipoprotein E-deficient mice / X. Yi, L. Xu , S. Hiller et al. // Atherosclerosis. – 2012. – Vol. 223, Suppl.1. – P.137– 143.