

На правах рукописи

КОЗЛОВА НАДЕЖДА ВЛАДИМИРОВНА

**ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ КОРОНАРНОГО РЕЗЕРВА
И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ
СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ**

14.01.05. - кардиология

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва 2018

Работа выполнена в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
профессор

Сизова Жанна Михайловна

Официальные оппоненты:

Комиссаренко Ирина Арсеньевна: доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, кафедра поликлинической терапии, профессор кафедры;

Шевченко Олег Петрович: доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Российский научный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, кафедра кардиологии ФДПО, заведующий кафедрой

Ведущая организация:

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки России

Защита диссертации состоится «__» _____ 2018 года в «__» часов на заседании Диссертационного совета Д.208.040.05 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2).

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1) и на сайте организации: <http://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2018 года.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук,
доцент

Брагина Анна Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Несмотря на успехи в понимании патогенеза и возможности современной фармакотерапии ишемическая болезнь сердца (ИБС) по-прежнему остается глобальной проблемой современной кардиологии. В России в 2016 году смертность от заболеваний сердечно-сосудистой системы составила 48,7% (Скворцова В.И., 2017), при этом половина всех случаев смертельных исходов приходится на ИБС. Кроме того, наличие приступов стенокардии сопровождается значительным снижением качества жизни больных (Драпкина О.М., 2014; Погосова Н.В. и соавт., 2016). Это объясняет интерес практических врачей к вопросам тактики ведения таких больных.

В настоящее время в лечении ИБС широко используются различные методы реваскуляризации миокарда. Тем не менее, терапевтические методы ведения пациентов со стабильной ИБС по-прежнему не теряют своей актуальности и значимости в отношении влияния на отдаленный прогноз (Montalescot G. et al., 2013). Органические нитраты вопреки отсутствию доказательной базы по их влиянию на прогноз заболевания активно используются для профилактики и купирования ангинозных приступов у больных стабильной стенокардией напряжения. По данным ряда российских эпидемиологических исследований большинство наших пациентов со стенокардией продолжают получать именно нитраты: в исследовании «ПОРА» (2008г.) нитраты получали 81,6% больных, в исследовании «ПЕРСПЕКТИВА» (2010г.) частота назначения нитратов составила 53,3%. Однако целесообразность и безопасность назначения нитратов, по-прежнему, является предметом дискуссий (Евдокимова А.Г. и соавт., 2016). Это диктует необходимость дальнейшего поиска и совершенствования антиангинальной терапии.

В настоящее время широко применяются антиангинальные лекарственные средства (ЛС), основные фармакологические эффекты которых связаны с воздействием на гемодинамические параметры и проявляются в снижении частоты сердечных сокращений (ЧСС), вазодилатации или сочетанием этих эффектов. Одним из таких антиангинальных ЛС является активатор калиевых каналов никорандил, который зарекомендовал себя как препарат, способный положительно влиять на прогноз ИБС (Yang J. et al., 2015; Рябихин Е.А. и соавт., 2016). Несмотря на широкое применение никорандила в Японии и странах Европы, в России этот препарат зарегистрирован только в 2009 г., производится по оригинальной отечественной технологии. В связи с этим опыт применения его на российском рынке небольшой, клинических исследований с позиций сравнительной оценки влияния никорандила и различных групп нитропрепаратов на функцию эндотелия, ишемическое прекондиционирование миокарда и качества жизни больных в нашей стране не проводилось.

Цель исследования

Оптимизация фармакотерапии стабильной стенокардии напряжения на основании сравнительного определения возможностей фармакологической коррекции коронарного резерва и эндотелиальной дисфункции с помощью нитропрепаратов и активатора калиевых каналов никорандила.

Задачи исследования

1. Провести анализ частоты назначения антиангинальных лекарственных средств у больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения II-III ФК в условиях городской поликлиники по данным анализа амбулаторных медицинских карт.
2. Провести сравнительное изучение антиангинальной эффективности нитропрепаратов и активатора калиевых каналов никорандила у больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения II-III ФК по динамике стенокардического синдрома и данным повторных нагрузочных тестов.
3. Оценить влияние нитропрепаратов и активатора калиевых каналов никорандила на ишемическое прекондиционирование миокарда у больных ИБС со стенокардией напряжения II-III ФК по данным повторных нагрузочных тестов.
4. Оценить состояние функции эндотелия у больных стабильной стенокардией напряжения с помощью метода дуплексного сканирования плечевой артерии и влияние нитропрепаратов и активатора калиевых каналов никорандила на функцию эндотелия у больных стабильной стенокардией напряжения II-III ФК.
5. Изучить в сравнительном аспекте влияние нитропрепаратов и активатора калиевых каналов никорандила на качество жизни больных стабильной ИБС со стенокардией напряжения II-III ФК с помощью опросника общего здоровья (GHQ-28)
6. Разработать практические рекомендации по применению активатора калиевых каналов никорандила у больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения II-III ФК.

Научная новизна

Впервые в условиях городской поликлиники проведено клинико-инструментальное исследование функции эндотелия у больных стабильной стенокардией напряжения с оценкой возможностей фармакологической коррекции выявленных нарушений в сравнительном аспекте при использовании традиционной терапии нитросодержащими препаратами различных групп (ИСДН и И5МН) и активатором калиевых каналов никорандилом.

Выявлено, что зависящая от эндотелия вазодилатация плечевой артерии (ПА) под влиянием длительной терапии пролонгированными нитратами и никорандилом нормализуется, что выражается в увеличении реакции на стимуляцию повышенным кровотоком после кратковременной окклюзии.

Доказано, что модуляция функции эндотелия более выражена под влиянием длительной терапии никорандилом.

Впервые проведена сравнительная оценка антиангинальной и антиишемической эффективности нитропрепаратов различных групп (ИСДН и И5МН) и никорандила у больных ИБС с сопутствующим СД2 на основании комплексной оценки динамики стенокардического синдрома, результатов выполнения проб с дозированной физической нагрузкой и функции эндотелия в амбулаторной практике.

Доказано, что никорандил имеет преимущество перед нитропрепаратами у больных ИБС с СД2, обусловленное возможностью оказывать влияние на ишемическое прекондиционирование миокарда. Установлено, что гипогликемическая терапия препаратами сульфанилмочевины не приводит к снижению антиангинальной и антиишемической эффективности никорандила у больных стабильной стенокардией с сопутствующим СД2.

Впервые в условиях городской поликлиники в сравнительном аспекте проведена оценка показателей качества жизни и их динамика у больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения под влиянием традиционной терапии пролонгированными нитратами и активатором калиевых каналов никорандилом.

Доказано, что никорандил обладает достоверными преимуществами перед традиционной терапией в части влияния на показатели физического и психологического компонентов качества жизни больных.

Теоретическая и практическая значимость работы подтверждена высокой распространенностью эндотелиальной дисфункции у больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения, подтверждаемая результатами пробы с эндотелийзависимой вазодилатацией плечевой артерии в условиях реактивной гиперемии.

Результаты проведенных исследований подтверждают частое развитие толерантности к нитросодержащим препаратам при их длительном применении в виде снижения прироста диаметра плечевой артерии в условиях пробы с реактивной гиперемией. Никорандил в исследованиях с реактивной гиперемией подтвердил эндотелий-протективные свойства и может быть использован для приема больными стабильной ИБС не только как антиангинальный и антиишемический препарат, но и как средство для нормализации нарушенной функции эндотелия.

Показано, что длительная терапия никорандилом оказывает положительное влияние на показатели качества жизни больных ИБС: отмечено достоверное улучшение показателей физического и психологического компонентов качества жизни больных.

Практическую значимость этому исследованию придает также тот факт, что в исследовании оценивался препарат российского производства, что также делает его применение

экономически выгодным.

Положения, выносимые на защиту

1. Больные ИБС, наблюдающиеся в амбулаторных условиях, преимущественно страдают стабильной стенокардией напряжения II-III ФК и часто нуждаются в дополнительной антиангинальной терапии на фоне базисной терапии антиагрегантами, бета-адреноблокаторами, статинами и ингибиторами АПФ.
2. При применении до 12 недель антиангинальная эффективность традиционных нитропрепаратов (ИСДН и И5МН) и активатора калиевых каналов никорандила у больных стабильной стенокардией II-III ФК сопоставима. При продолжении лечения до 24 недель только никорандил демонстрирует дальнейшее уменьшение стенокардического синдрома и повышение толерантности к физической нагрузке, тогда как антиангинальная эффективность нитропрепаратов снижается.
3. Долгосрочная терапия никорандилом до 24 недель приводит к достоверному улучшению функции эндотелия, оказывая влияние и на ЗЭВД, и на НЭВД, в отличие от ИСДН и И5МН, снижающих свое корректирующее влияние на функцию эндотелия при продолжении лечения после 12 недель применения.
4. Признаки нарушения эндотелиальной функции у больных ИБС в сочетании с СД2 выявляются значительно чаще, чем у больных ИБС без сопутствующего диабета. Активатор калиевых каналов никорандил имеет достоверные преимущества в антиангинальном и эндотелий-модулирующем действии перед ИСДН и И5МН у больных ИБС с СД2.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности полученных результатов определяется достаточным количеством наблюдений, соблюдением критериев включения/исключения в исследование, использованием современных методов исследования, применением современных методов обработки данных и статистического анализа.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на VI Российском национальном конгрессе терапевтов, Москва, 2011; III Московском международном форуме кардиологов и терапевтов, Москва, 2014г.; XIX Международной научно-практической конференции: Пожилрой больрой. Качество жизни, Москва, 2014г.

Апробация диссертации состоялась на заседании кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии Института профессионального образования ГБОУ ВПО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России. Номер и дата протокола: N286/R от 28.12.2016 г.

Личный вклад автора

Личный вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: от постановки задач, их клинико-теоретической реализации до обсуждения результатов в научных публикациях и внедрения их в практику.

Внедрение результатов диссертации в практику

Результаты работы внедрены в клиническую практику ГБУЗ «Городская поликлиника №2 ДЗМ», ФГБУ «Больница с поликлиникой» УД Президента РФ, а также используются в учебном процессе на кафедре медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) при обучении по программам дополнительного профессионального образования врачей-терапевтов и врачей общей практики.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.05 – кардиология, охватывающей проблемы изучения эффективности и безопасности лекарственной терапии. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно – пунктам 3,14 паспорта специальности «кардиология».

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, из них 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России и 3 статьи в журналах, индексируемых в базе данных Scopus.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 172 страницах машинописного текста, включает 41 таблицу, 21 рисунок и состоит из введения, обзора литературы, 5-и глав («Обзор литературы», «Материал и методы», 2-х глав результатов собственных исследований, «Обсуждение результатов»), выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя, включающего 175 источников, в том числе 92 отечественных источника и 83 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн исследования (рис.1).

1 этап: С целью анализа потребности и частоты назначения в амбулаторно-поликлинической практике антиангинальных ЛС проанализированы записи 1206 амбулаторных медицинских карт больных ИБС со стабильной стенокардией, наблюдавшихся в ГБУЗ г. Москвы «Городская поликлиника №2 ДЗМ». На проведение исследования имелось

разрешение локального этического комитета № 02-12 от 14.11.2012 г.

2 этап: Проведен отбор пациентов с ИБС и стабильной стенокардией II-III ФК (n=126), нуждающихся в антиангинальной терапии (не принимающих нитраты, никорандил), соответствующих критериям включения/исключения в исследование и подписавших информированное согласие (ИС).

3 этап: На выборочной когорте больных ИБС со стенокардией II-III ФК в сравнительном аспекте проведен анализ влияния длительной терапии (24 недели) ИСДН (n=41), И5МН (n=42) и активатором калиевых каналов (n=43) на клинические, гемодинамические и функциональные показатели сердца, функцию эндотелия и качество жизни больных. Кроме того, проведена сравнительная оценка антиангинальной/антиишемической эффективности ИСДН и И5МН и никорандила у больных ИБС со стенокардией II-III ФК и сопутствующим СД2 (по динамике стенокардического синдрома, результатов проб с дозированной физической нагрузкой, показателей холтеровского мониторирования ЭКГ, параметров функции эндотелия по данным эндотелий зависимой вазодилатации плечевой артерии (ПА) в условиях пробы с реактивной гиперемией (n=54))



Рисунок 1. Дизайн (план-схема) проведенного исследования

Анализ амбулаторных медицинских карт проводился с помощью специально

разработанной для настоящего исследования карты (табл.1).

Таблица 1

Карта оценки записей в амбулаторной медицинской карте больных ИБС

Ф.И.О.	Показатели			Результат	
	Возраст, лет				
	Пол (муж/жен)				
	Анамнестическая длительность ИБС, лет				
	ФК стенокардии: I II III IV				
	Частота приступов стенокардии в нед.				
	Потребность в короткодействующих нитратах, табл., спрей/нед.				
	БИМ / ИМ в анамнезе / АКШ / стентирование				
	АГ, анамнестическая длительность АГ, лет				
	ХСН, анамнестическая длительность ХСН, лет				
	Нарушения сердечного ритма: ЖЭС/ ФП				
	Сопутствующие заболевания				
	Лекарственная терапия	Международ./ торговое название ЛС	Доза, мг	Продолжит. лечения, мес.	НЛР
	Антиагреганты				
	Статины				
	Ингибиторы АПФ/ АРА II				
	Бета - адреноблокаторы				
	АК				
	Диуретические ЛС				
	Антикоагулянты				
	Нитраты: ИСДН ИСМН				
	Никорандил				
	Ивабрадин				
	Другие ЛС				

Характеристика больных, включенных в исследование

В исследование включены данные анализа 1206 амбулаторных медицинских карт больных ИБС (652 мужчины и 556 женщин, в возрасте от 48 до 69 лет, ср. возраст – $58,9 \pm 7,7$ лет). Стенокардия напряжения была представлена преимущественно II (65,4%) и III (31,6%) ФК. Анамнестическая длительность ИБС составила $12,3 \pm 3,7$ лет. Средняя частота приступов стенокардии в неделю и потребность в нитратах - $3,8 \pm 1,1$ и $4,1 \pm 1,6$ соответственно. У 496 (41,1%) пациентов в анамнезе отмечен перенесенный ИМ, у 434 (36,0%) - АКШ/стентирование, безболевая ишемия миокарда (БИМ) - у 56 (4,6%) больных (табл. 2).

Таблица 2

Клиническая характеристика больных ИБС по данным анализа амбулаторных медицинских карт

Показатель	Количество больных (n=1206)
Муж./жен., абс (%)	652 (54,0) / 556 (46,0)
Ср. возраст, лет	$58,9 \pm 7,7$
Анамнестическая длительность ИБС, лет	$12,3 \pm 3,7$
Стенокардия, абс (%):	
I ФК	28 (2,3)
II ФК	789 (65,4)
III ФК	381 (31,6)
IV ФК	8 (0,7)
Частота приступов стенокардии в нед.	$3,8 \pm 1,1$ (n=468)
Потребность в короткодействующих нитратах, табл., спрей/нед.	$4,1 \pm 1,6$ (n=468)
Безболевая ишемия миокарда	56 (4,6)
ИМ в анамнезе	496 (41,1)
АКШ/стентирование	434 (36,0)
АГ, абс (%) / анамнестическая длительность АГ, лет	1067 (88,5) / $19,4 \pm 6,2$
ХСН, абс (%) / анамнестическая длительность ХСН, лет	539 (44,7) / $5,6 \pm 1,9$
Нарушения сердечного ритма: ЖЭС/ФП	372 (30,8) / 345 (28,6)

Анализ проводимой антиангинальной терапии больных ИБС со стенокардией II-III ФК показал, что бета-адреноблокаторы (бисопролол 1,25-10 мг/сут, метопролола тартрат 50-100

мг/сут) получали 936 (77,6%) больных; дигидропиридиновые АК (амлодипин 5-10 мг/сут или фелодипин 2,5-5 мг/сут) - 657 (54,5%); недигидропиридиновые АК (верапамил 240-320 мг/сут) - 101(8,4%); ИСДН - 357 (29,6%); И5МН - 248 (20,6%); никорандил - 30 (2,5); ивабрадин - 24 (2,0%); миокардиальные цитопротекторы (триметазидин 60 мг/сут) - 74 (6,1%) больных (табл. 3).

Таблица 3

Антиангинальная/антиишемическая терапия больных ИБС, включенных в исследование

Группы препаратов	Количество больных, получавших ЛС, абс.(%)	Продолжительность лечения, мес., М±m
Бета - адреноблокаторы	936 (77,6)	147,9±37,2
Дигидропиридиновые АК	657 (54,5)	102,9±28,8
Недигидропиридиновые АК	101 (8,4)	134,5±32,2
ИСДН	357 (29,6)	14,8±2,5
И5МН	248 (20,6)	16,7±3,9
Никорандил	30 (2,5)	26,8±4,9
Ивабрадин	24 (2,0)	13,3±2,1
Миокардиальные цитопротекторы	74 (6,1)	4,4±0,7

Таким образом, практические врачи в условиях городской поликлиники применяют различные антиангинальные/антиишемические ЛС, из которых достаточно часто назначают нитраты.

Методы исследования

Оценка динамики клинических проявлений заболевания: наличие ангинозных болей, количество приступов в неделю, количество принимаемых короткодействующих нитратов в неделю, оценка ФК стенокардии.

Оценка биоэлектрической активности сердца больных ИБС проводилась на основании анализа электрокардиограмм в динамике (продолжительность интервалов P-Q, QRS, Q-T, характер изменений комплекса QRS, особое внимание уделялось оценке динамики конечной части желудочкового комплекса – сегмент ST).

Холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ в течение суток проводилось с использованием 12-ти канального регистратора - «Крадиотехника – 04 – 8м (Россия), обеспечивающего запись ЭКГ при обычной двигательной активности больного; оценка в динамике частоты возникновения болевой и безболевой ишемии на фоне терапии активатором

калиевых каналов, ИСДН и И5МН.

Тест с дозированной физической нагрузкой (ПДФН) на велоэргометре фирмы «GE CardioSoft» (США) методом непрерывной, ступенеобразно возрастающей нагрузки. ПДФН проводилась до начала лечения и при каждом визите больного (через 12 недель и 24 недели) после начала терапии.

Допплерометрия плечевой артерии (ПА) в условиях пробы с реактивной гиперемией и нитроглицерином проводилась с помощью линейного датчика 7 МГц с фазированной решеткой УЗ – системы «Logis – 400» (США). Время окклюзии ПА составляло 4,5 минут, так как в специально проведенных исследованиях (Leeson P. и соавт., 1997) было показано, что максимальная дилатация сосуда имеет место после окклюзии на протяжении, по меньшей мере, 4,5 минут. Отсутствие кровотока по ПА (фаза окклюзии) контролировали с помощью цветного доплеровского картирования потока. Последующее сканирование производили за 30 секунд до высвобождения воздуха из манжеты и через 70 секунд после момента декомпенсации. Через 15 минут отдыха, после восстановления исходного ДПА, проводилась проба с экзогенным нитратом: пациент сублингвально получал 500 мкг НГ. Изменения ДПА выражали в процентах по отношению к его исходной величине. Нормальной реакцией плечевой артерии на реактивную гиперемию считается ее расширение более 10%. Меньшая степень или же парадоксальная вазоконстрикция считаются патологической реакцией, свидетельствующей об эндотелиальной дисфункции.

Оценка качества жизни больных ИБС проводилась с помощью опросника общего здоровья (General Health Questionnaire, GHQ) и Сиэттлского опросника для стенокардии (SAQ). Опросники заполнялись всеми пациентами до начала и по окончании терапии.

Статистический анализ проводился с использованием непараметрических методов для показателей с негауссовским распределением показателей с использованием корреляционного анализа по Спирману, критерия Уилкоксона для парных сравнений, медианного теста (с использованием χ^2) для множественных независимых групп. Определение интенсивности линейной взаимосвязи некоторых независимых переменных с зависимой, с учетом влияния других переменных, осуществлялось с помощью множественного линейного регрессионного анализа.

Все результаты исследования представлены в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm m$), различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На выборочной когорте 126 больных ИБС (72 мужчины (57,1%) и 54 женщины (42,9%), в возрасте от 49 до 78 лет (ср.возраст $64,4 \pm 8,2$ лет)) со стенокардией II-III ФК (II ФК выявлен у

69,0% больных, III ФК у 31,0% больных, средний ФК стенокардии составил $2,25 \pm 0,5$) проведен сравнительный анализ длительной (24 недели) терапии активатором калиевых каналов никорандилом, ИСДН и И5МН. По основным демографическим, клинико-anamнестическим показателям и характеру проводимой терапии группы больных ИБС со стабильной стенокардией II-III ФК, получавших никорандил ($n=43$), ИСДН ($n=41$) или И5МН ($n=42$), были сопоставимы.

Структура стенокардического синдрома в группах больных представлена на рис.2.

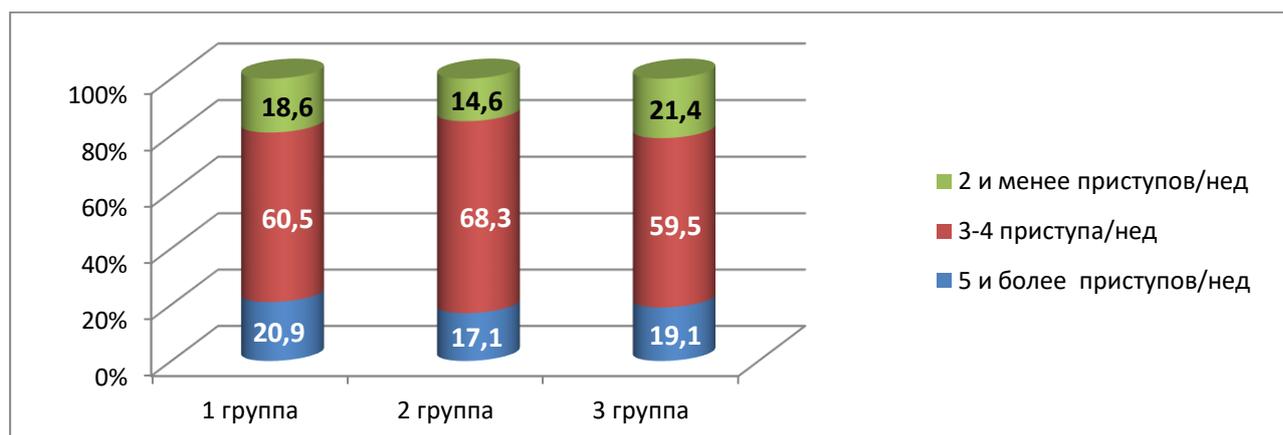


Рисунок 2. Структура стенокардического синдрома в группах никорандила, ИСДН и И5МН до начала лечения

Среднее количество приступов стенокардии в неделю в трех группах до начала терапии было сопоставимым и составило $3,8 \pm 1,1$; $3,5 \pm 1,0$ и $3,6 \pm 1,1$ приступов в группе никорандила, в группе ИСДН и в группе И5МН, соответственно.

Через 12 недель лечения в группе никорандила среднее количество приступов стенокардии в неделю составило $1,8 \pm 0,4$ ($p < 0,05$); в группе ИСДН – $1,5 \pm 0,4$ ($p < 0,05$); в группе И5МН – $1,6 \pm 0,4$ ($p < 0,05$); через 24 недели – $0,3 \pm 0,1$ ($p < 0,01$); $1,7 \pm 0,4$ и $1,5 \pm 0,3$ приступов соответственно ($p < 0,05$ в обоих случаях).

По результатам пробы с дозированной физической нагрузкой среднее время до начала приступа или депрессии сегмента ST также было сравнимо одинаковым в 3-х исследуемых группах до начала лечения и составляло $224,9 \pm 25,1$ сек в группе никорандила, $229,4 \pm 24,6$ сек в группе ИСДН и $232,5 \pm 28,1$ сек в группе И5МН.

Через 12 недель лечения в 1-ой группе средняя продолжительность нагрузки достоверно возросла до $331,3 \pm 22,7$ сек, а через 24 недели – до $365,0 \pm 29,7$ сек. Таким образом, прирост составил 47,3% ($p < 0,001$) и 62,6% ($p < 0,001$) через 12 и 24 недели лечения, соответственно. Во 2-ой группе средняя продолжительность нагрузки возросла к 12-ой и 24-ой неделям до $336,6 \pm 38,7$ сек и $326,5 \pm 25,4$ сек, соответственно, т.е. прирост составил 46,7% ($p < 0,001$) через 12 недель и 42,3% ($p < 0,001$) через 24 недели лечения. В 3-ей группе через 12 и 24 недели средняя

продолжительность нагрузки увеличилась и составила $332,0 \pm 31,4$ и $335,7 \pm 38,7$ сек, что соответствует 43,0% ($p < 0,001$) и 44,4% ($p < 0,001$).

Таблица 4

Результаты выполнения пробы с дозированной физической нагрузкой больными ИБС при лечении никорандилом, ИСДН и И5МН

Группы	Время до начала приступа или депрессии сегмента ST, сек			S0-S12 (%)	S0-S24 (%)	p(S0-S12)	p(S0-S24)
	Исходно (S0)	Через 12 недель (S12)	Через 24 недели (S24)				
1 группа	224,9± 25,1	331,3± 22,7	365,0± 29,7	+47,3	+62,6	p<0,001	p<0,001
2 группа	229,4± 24,6	336,6± 38,7	326,5± 25,4	+46,7	+42,3	p<0,001	p<0,001
3 группа	232,5± 28,1	332,4± 31,4	335,7± 38,7	+43,0	+44,4	p<0,001	p<0,001

Примечание: S0-S12 – изменение показателя времени до начала приступа или депрессии сегмента ST через 12 недель терапии; S0-S24 – изменение показателя времени до начала приступа или депрессии ST через 24 недели терапии; p (S0-S12) - достоверность изменения показателя времени до начала приступа или депрессии ST на фоне терапии никорандилом, ИСДН и И5МН через 12 недель; p (S0-S24) – достоверность изменения показателя времени до начала приступа или депрессии ST на фоне терапии никорандилом, ИСДН и И5МН через 24 недели

Отдельно был проанализирован прирост продолжительности нагрузки 120с и более, который свидетельствует о высокой эффективности антиангинальной терапии (рис.3).

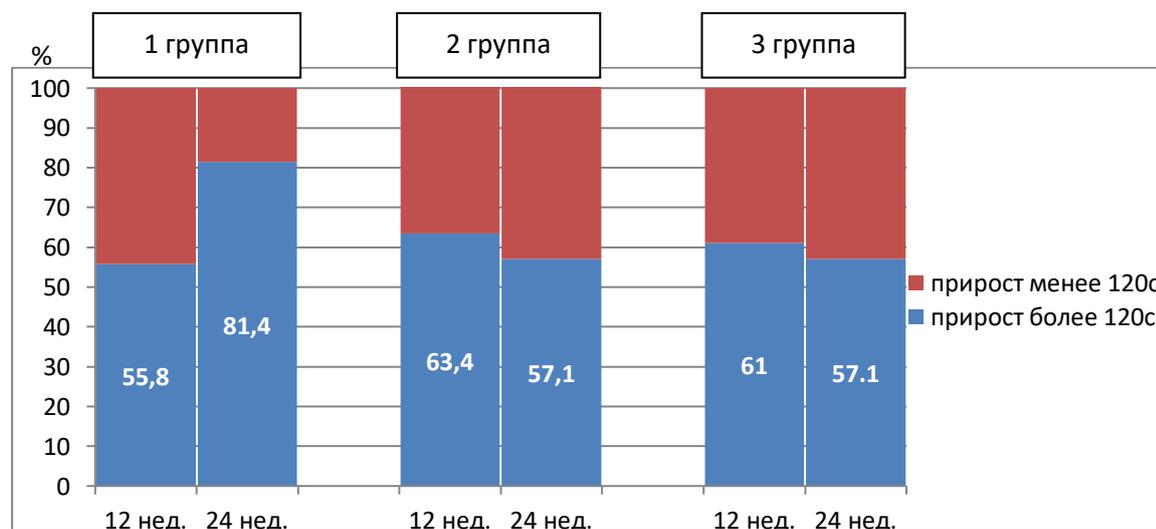


Рисунок 3. Динамика прироста продолжительности нагрузки 120с и более по данным велоэргометрического теста под влиянием лечения никорандилом, ИСДН и И5МН

Высокая антиангинальная эффективность терапии через 12 недель лечения отмечена у 24 (55,8%) пациентов 1 группы, во 2 группе – у 26 (63,4%), в 3-й – у 24 (57,1%) пациентов; через 24 недели лечения - у 35 (81,4%) больных 1 группы, у 25 (61,0%) больных 2 группы и у 24 (57,1%) пациентов 3-й (рис.3).

Исходные показатели суточного мониторирования ЭКГ (число эпизодов ишемии миокарда, средняя длительность эпизодов ишемии, интервал смещения сегмента ST) больных 3-х групп были сопоставимы.

После 12-ти и 24-х недель лечения никорандилом, ИСДН и И5МН количество эпизодов безболевой и болевой ишемии миокарда достоверно снизилось во всех группах (табл. 5).

Таблица 5

Частота эпизодов безболевой и болевой ишемии миокарда у больных ИБС по данным суточного мониторирования ЭКГ под влиянием лечения никорандилом, ИСДН и И5МН

Группы	Число эпизодов ишемии миокарда (смещение сегмента ST)			S0-S12 (%)	S0-S24 (%)	p (S0- S12)	p (S0- S24)
	Исходно (S0)	Через 12 недель (S12)	Через 24 недели (S24)				
1 группа	2,5±0,4	1,4±0,3	0,4±0,1	-44,0	-88,0	p<0,05	p<0,05
2 группа	2,3±0,3	1,2±0,5	1,5±0,2	-47,8	-34,8	p<0,05	p<0,05
3 группа	2,5±0,6	1,3±0,3	1,3±0,2	-48,0	-48,0	p<0,05	p<0,05

Примечание: S0-S12 – изменение показателя числа эпизодов ишемии миокарда (смещение сегмента ST) через 12 недель терапии; S0-S24 – изменение показателя эпизодов ишемии миокарда (смещение сегмента ST) через 24 недели терапии; p (S0-S12) - достоверность изменения показателя числа эпизодов ишемии миокарда (смещение сегмента ST) через 12 недель терапии; p (S0-S24) – достоверность изменения показателя числа эпизодов ишемии миокарда (смещение сегмента ST) через 24 недели

Среднее количество эпизодов ишемии в группе никорандила через 12 недель лечения снизилось на 44,0% и составило 1,4±0,3 эпизодов (p<0,05); через 24 недели отмечена дальнейшая динамика в виде снижения количества эпизодов ишемии на 88%, что составило 0,4±0,1 эпизодов (p<0,05). В группе ИСДН через 12 недель лечения среднее количество эпизодов ишемии составило 1,2±0,5, что соответствует достоверному снижению на 47,8% (p<0,05), тогда как через 24 недели уменьшения количества эпизодов ишемии не наблюдалось и составило - 34,8%, что соответствует 1,5±0,2 (p<0,05) эпизодов. В группе И5МН после 12 недель терапии данный показатель составил 1,3±0,3, что соответствует достоверному

снижению на 48% ($p < 0,05$), спустя 24 недели динамика среднего значения количества эпизодов ишемии была незначительной ($1,3 \pm 0,2$ и -48%) ($p < 0,05$).

В группе никорандила средняя продолжительность эпизодов ишемии через 12 недель лечения снизилась на 31,5% и составила 249 ± 63 сек. ($p < 0,05$), а через 24 недели отмечена дальнейшая динамика в виде уменьшения продолжительности эпизодов ишемии на 48,1%, что составило 189 ± 35 сек. ($p < 0,05$). В группе ИСДН через 12 недель лечения средняя продолжительность эпизодов ишемии составила 239 ± 71 сек, что соответствует достоверному снижению на 33,2% ($p < 0,05$), тогда как через 24 недели уменьшение продолжительности эпизодов ишемии было менее выраженным и составило $-29,9\%$, что соответствует 251 ± 42 сек. ($p < 0,05$). В группе И5МН после 12-ти недель терапии этот показатель уменьшился на 30,5% или 258 ± 53 сек. ($p < 0,05$), спустя 24 недели показатель снизился незначительно на $-36,6\%$ или 239 ± 51 ($p < 0,05$).

Данные по интегралу смещения сегмента ST, согласно результатам холтеровского мониторирования ЭКГ, представлены в табл. 6.

Таблица 6

Интеграл смещения сегмента ST у больных ИБС по данным суточного мониторирования ЭКГ под влиянием лечения никорандилом, ИСДН и И5МН

Группы больных	Интеграл смещения сегмента ST (мкВтмин) (максимальный в эпизоде ишемии)			S0-S12 (%)	S0-S24 (%)	p (S0-S12)	p (S0-S24)
	Исходно (S0)	Через 12 недель (S12)	Через 24 недели (S24)				
1 группа	6907 ± 612	1777 ± 419	973 ± 346	-74,2	-85,9	$p < 0,05$	$p < 0,05$
2 группа	6701 ± 582	1442 ± 511	1672 ± 216	-78,5	-75,0	$p < 0,05$	$p < 0,05$
3 группа	6843 ± 792	1693 ± 621	1554 ± 421	-75,3	-77,3	$p < 0,05$	$p < 0,05$

Примечание: S0-S12 – изменение показателя интеграла смещения сегмента ST через 12 недель терапии; S0-S24 – изменение показателя интеграла смещения сегмента ST через 24 недели терапии; p (S0-S12) - достоверность изменения показателя интеграла смещения сегмента ST через 12 недель терапии; p (S0-S24) – достоверность изменения показателя интеграла смещения сегмента ST через 24 недели терапии

Через 12 недель терапии в группе никорандила снижение интеграла смещения сегмента ST было сравнимо с группой ИСДН и И5МН (1777 ± 419 , 1442 ± 511 и 1693 ± 621 соответственно), что в процентном соотношении выглядело следующим образом: снижение в группе никорандила - на 74,2% ($p < 0,05$), в группе ИСДН – на 78,5% ($p < 0,05$) и группе И5МН – на

75,3% ($p<0,05$). К концу 24-й недели данный показатель продолжал снижаться в группе никорандила: -85,6% ($p<0,05$), тогда как в группах ИСДН и И5МН значительной динамики не наблюдалось (-75,0% и -77,3% соответственно, $p<0,05$ в обоих случаях).

Анализ прироста диаметра плечевой артерии в фазу реактивной гиперемии всех исследуемых показал, что прирост менее 10% наблюдался у 98 пациентов (78,6%).

Сравнение данных дуплексного сканирования ПА больных трех групп больных ИБС со стабильной стенокардией II-III ФК до начала лечения никорандилом, ИСДН и И5МН препаратами представлены в табл. 7.

Таблица 7

Данные доплерометрических показателей плечевой артерии у больных стабильной стенокардией в пробе с реактивной гиперемией и нитроглицерином до лечения ИСДН, И5МН и никорандилом

Показатели	1 группа	2 группа	3 группа
ДПА исх., мм	3,88±0,8	3,78±0,7	3,9±0,8
Д окл., мм	3,33±0,8	3,26±0,5	3,37±0,4
ДД окл., %	-14,2*	-13,8*	-13,6*
ДРГ, мм	4,24±0,9	4,15±0,8	4,25±1,2
ДДРГ, %	9,3	9,8	9,0
ДНГ, мм	4,49±0,46	4,38±0,46	4,46±1,2
ДДНГ, %	15,7*	15,9*	14,4*

Примечание: Д исх. - диаметр плечевой артерии (ДПА) в покое, мм; Докл. – ДПА в фазу окклюзии, мм; ДД окл. – уменьшение ДПА в фазу окклюзии, %; ДРГ – ДПА в фазу реактивной гиперемии (РГ), мм; ДДРГ – прирост ДПА в фазу реактивной гиперемии, %; ДНГ – ДПА после приема НГ, мм; ДДНГ – прирост ДПА после приема НГ, %; * - $p<0,05$

До начала лечения средние показатели ДПА в покое у больных трех групп достоверно не отличались друг от друга и составили 3,88±0,4 мм у больных 1 группы, 3,78±0,52 мм у больных 2 группы и 3,9±0,8 мм у пациентов 3 группы. При выполнении пробы с РГ в фазу окклюзии выявлено уменьшение ДПА до 3,33±0,8 мм в группе никорандила, до 3,26±0,5 мм в группе ИСДН и до 3,37±0,4 мм в группе И5МН. В фазу РГ зарегистрирован прирост ДПА во всех группах больных. Так в 1-й группе ДПА увеличился до 4,24±0,9 мм, во 2-й группе – до 4,15±0,8 мм, в 3-й группе - до 4,15±0,8 мм. При этом прирост ДПА в фазу гиперемии менее 10%, являющийся признаком дисфункции эндотелия, выявлен у 35 пациента (81,4%) из группы никорандила, у 30 пациентов (73,1%) из группы ИСДН и 33 пациентов (78,6%). После приема

500 мкг НГ отмечен прирост ДПА в группе никорандила до $4,49 \pm 0,46$ мм, в группе ИСДН - до $4,38 \pm 0,46$ мм, в группе И5МН – до $4,46 \pm 1,2$ мм.

Через 12 недель лечения ДПА к исходному в фазу РГ статистически значимо прирос в группе 1 на 16,7%, в группе 2 на 16,5%, в группе 3 на 16% ($p < 0,05$ во всех случаях). К концу 24-й недели в группе никорандила прирост продолжал увеличиваться и составил 21.1% ($p < 0,01$), тогда как в группах ИСДН наблюдалось снижение этого показателя (15,7%), а в группе И5МН динамика роста была незначительной (16,3%) при статистически незначимой достоверности различий внутри этих групп.

Лечение никорандилом, ИСДН и И5МН приводило к снижению влияния НГ на НЭВД. Через 12 недель лечения прирост ДПА после пробы с НГ в группе никорандила составил 13,4% , в группе ИСДН - 14,4% и в группе И5МН – 13,4%, что статистически незначимо меньше аналогичных показателей до начала лечения. Через 24 недели лечения прирост ДПА после пробы с НГ в группе ИСДН продолжал снижаться и составил 10,7% в 1 группе, 11,9% во 2 группе и 11,3% в третьей группе и имел достоверные внутригрупповые различия по отношению к исходным данным ($p < 0,05$ во всех случаях).

По данным корреляционного анализа была выявлена обратная корреляционная связь между ФК стенокардии ($r = -0,64$) и длительностью ИБС ($r = -0,59$) с эндотелий зависимой вазодилатацией.

При оценке физического и психологического статуса больных по опроснику SAQ пациенты трех групп имели сниженные показатели качества жизни (табл. 8).

Таблица 8

Исходные показатели качества жизни больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения II-III ФК в исследуемых группах по данным опросника SAQ до начала терапии

Шкала опросника SAQ (%)	До лечения		
	1 группа	2 группа	3 группа
Шкала ограничения физической нагрузки (PL)	$44,6 \pm 8,9$	$45,8 \pm 7,4$	$47,4 \pm 10,9$
Шкала стабильности приступов (AS)	$55,6 \pm 9,5$	$54,5 \pm 8,1$	$52,5 \pm 12,2$
Шкала частоты приступов (AF)	$61,2 \pm 3,4$	$59,8 \pm 5,9$	$56,1 \pm 9,9$
Шкала удовлетворенности лечением (TS)	$39,7 \pm 7,2$	$41,8 \pm 5,8$	$43,3 \pm 8,6$
Шкала отношения к болезни (DF)	$42,3 \pm 7,8$	$39,5 \pm 9,1$	$43,7 \pm 6,1$

Через 24 недели лечения во всех группах больных были выявлены достоверные улучшения показателей качества жизни, оцениваемых с помощью опросника SAQ, по всем шкалам. Так по шкале ограничения физической нагрузки (PL) прирост показателей качества жизни в группе 1 составил 62,7%, в группе 2 - 55% , в группе 3 - 58,4% (без достоверных межгрупповых различий).

Аналогичная ситуация отмечена в приросте показателей по шкалам удовлетворенности лечением (TS) и отношения к болезни (DS). Прирост показателей качества жизни по шкале ограничения физической нагрузки (AS) и шкале стабильности приступов (AF) в группе 1 составил 68,5% и 57,8%, соответственно, и был достоверно выше, чем в группах 2 и 3, где составил 51,4%; 41,8% и 52,7%; 44,7%, соответственно ($p < 0,05$ во всех случаях).

Результаты оценки этих показателей по всем пяти шкалам во всех группах больных до начала лечения никорандилом, ИСДН и И5МН были сопоставимы.

Оценка антиангинальной и антиишемической эффективности никорандила, ИСДН и И5МН у больных ИБС и СД 2

У больных ИБС и СД2 никорандил продемонстрировал наибольшую антиангинальную эффективность по влиянию на среднее количество приступов стенокардии в неделю и средний ФК стенокардии при длительной терапии до 24 недель. Из традиционных нитропрепаратов преимущество имеет И5МН, не снижающий своей эффективности к 24 неделе лечения, в сравнении с ИСДН, который, оказывая максимальное антиангинальное действие к 12-й неделе лечения, снижал свою эффективность к 24-й неделе.

По результатам выполнения ВЭМ-теста продолжительность нагрузки до появления приступа стенокардии или изменения на ЭКГ в группе никорандила через 12 и 24 недели лечения достоверно возросла на 45,2% ($p < 0,05$) и 61,7% ($p < 0,05$), соответственно. В группе ИСДН через 12 недель лечения продолжительность нагрузки увеличилась на 47,6% ($p < 0,05$), но через 24 недели прирост данного показателя составил 42,8%, что хуже показателей через 12 недель. В группе ИСМН продолжительность нагрузки до появления депрессии сегмента ST или приступа стенокардии достоверно возросла на 46,8% ($p < 0,05$) и 49,6% ($p < 0,05$) через 12 и 24 недели лечения (рис.4).

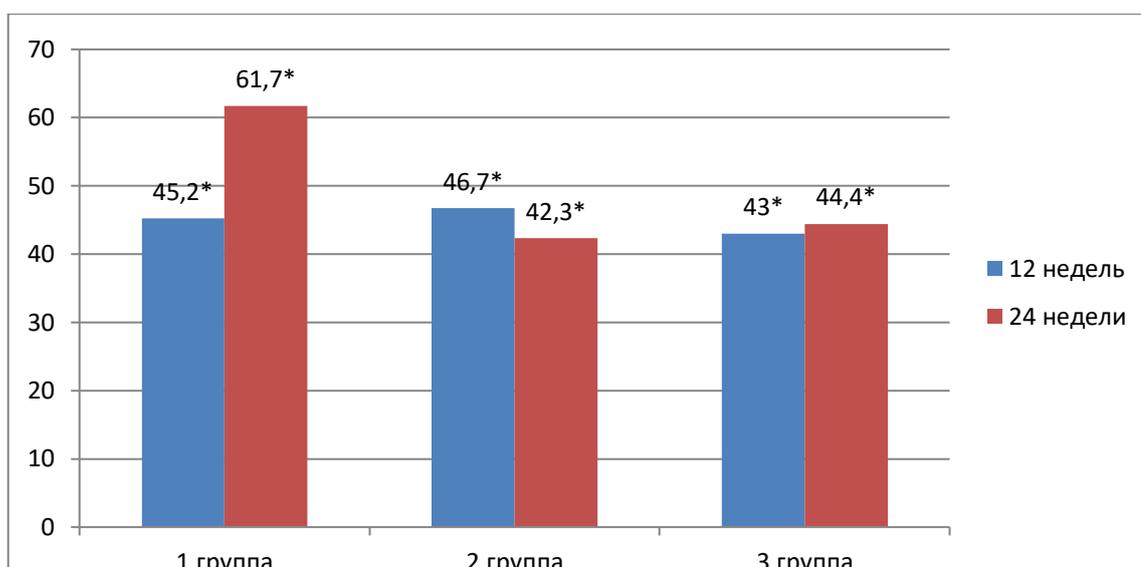


Рисунок 4. Динамика средней продолжительности нагрузки до появления приступа стенокардии или депрессии сегмента ST у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа под влиянием лечения никорандилом, изосорбида динитратом и изосорбида-5-мононитратом

Отдельно проанализирован прирост продолжительности нагрузки на 120 сек и более, который свидетельствует о высокой эффективности антиангинальной терапии. Через 12 недель лечения указанный прирост нагрузки выявлен у 8 (44,4%), 11 (61,1%) и 9 (50%) больных в группах никорандила, ИСДН и И5МН. Через 24 недели лечения высокая антиангинальная эффективность выявлена у 15 больных (83,3%) в 1-ой группе, у 11 больных (61,1%) во 2-ой группе и у 10 пациентов (55,6%) в 3-ей.

Таким образом, по данным ВЭМ-теста наибольшая антиангинальная и антиишемическая эффективность выявлена у никорандила, который продемонстрировал прогрессивное увеличение толерантности к физической нагрузке от 12-ой к 24-ой неделе лечения. Прирост толерантности к физической нагрузке при лечении И5МН от 12-ой к 24-ой неделям лечения был несущественным, но и снижения эффективности, как в группе ИСДН, не наблюдалось.

Сравнительная эффективность никорандила, ИСДН и И5МН у больных ИБС и СД2 по влиянию на функцию эндотелия

Сравнительный анализ влияния никорандила, ИСДН и И5МН на функцию эндотелия у больных ИБС с СД2 показал, что до начала лечения 83,3% больных в группах никорандила и ИСДН и 88,9% больных в группе И5МН имели признаки ЭД, выразившейся в приросте ДПА при проведении пробы с РГ менее 10%.

Через 12 недель лечения (табл.9) наибольший прирост ДПА выявлен в группах больных, принимавших нитропрепараты ($9,56\pm 0,33\%$ и $9,7\pm 0,37\%$ в группах ИСДН и И5МН, $p<0,05$ в обоих случаях). В группе никорандила прирост ДПА был наименьшим - $7,52\pm 1,20\%$ ($p<0,05$).

Таблица 9

Допплерометрические показатели ПА у больных ИБС и СД2 в пробе с реактивной гиперемией и НГ после 12-ти и 24-х недель лечения никорандилом, ИСДН и И5МН

Показатель	1 группа		2 группа		3 группа	
	12 недель	24 недели	12 недель	24 недели	12 недель	24 недели
ДПА исх., мм	$4,0\pm 0,35$	$4,02\pm 1,2$	$3,87\pm 0,37$	$3,83\pm 0,52$	$3,91\pm 0,34$	$3,9\pm 0,38$
Д окл., мм	$3,3\pm 0,50$	$3,35\pm 0,70$	$3,26\pm 0,34$	$3,23\pm 0,28$	$3,36\pm 0,34$	$3,34\pm 0,28$
ДД окл., %	$-14,95\pm 4,50$	$-15,01\pm 3,3$	$-15,7\pm 3,62$	$-15,7\pm 3,22$	$-14,07\pm 4,3$	$-14,36\pm 3,7$
ДРГ, мм	$4,3\pm 0,60$	$4,4\pm 1,20$	$4,24\pm 0,32$	$4,18\pm 0,50$	$4,29\pm 0,50$	$4,29\pm 0,48$
ДДРГ, %	$7,52\pm 1,20$	$10,45\pm 2,10$	$9,56\pm 0,33$	$9,13\pm 0,31$	$9,7\pm 0,37$	$10,0\pm 0,35$
ДНГ, мм	$4,60\pm 0,70$	$4,67\pm 1,30$	$4,32\pm 0,76$	$4,21\pm 0,51$	$4,41\pm 0,68$	$4,39\pm 0,49$
ДДНГ, %	$15,0\pm 1,40$	$16,1\pm 3,00$	$11,62\pm 1,25$	$9,92\pm 2,15$	$12,91\pm 2,05$	$12,53\pm 1,98$

Примечание: Д исх. - диаметр плечевой артерии (ДПА) в покое, мм; ДРГ – диаметр ДПА в фазу реактивной гиперемии (РГ), мм; ДДРГ – прирост ДПА в фазу реактивной гиперемии, %; ДНГ – ДПА после приема НГ, мм; ДДНГ – прирост ДПА после приема НГ, %; Д окл. – ДПА в фазу окклюзии, мм; ДД окл. – уменьшение ДПА в фазу окклюзии артерии у пациентов с ИБС.

При повторном проведении доплерометрии ПА через 24 недели лечения (табл.9) отмечен существенный прирост эффективности коррекции ЭД в группе никорандила: средний прирост ДПА в фазу РГ составил $10,45\pm 2,10\%$ ($p<0,05$), а прирост ДПА менее 10% выявлен у 61,1% больных. В группе И5МН прирост ДПА был меньше, чем в группе никорандила и составил $10,0\pm 0,35\%$ ($p<0,05$). Количество больных с ЭД в этой группе через 24 недели составило 77,8%, что меньше, чем исходный показатель, но больше, чем в группе никорандила через аналогичный период лечения. Лечение ИСДН через 24 недели привело к ухудшению влияния на функцию эндотелия по сравнению с результатами на 12-ой неделе: прирост ДПА был меньше, чем на 12-ой неделе, и составил $9,13\pm 0,31\%$ ($p<0,05$). Количество больных с приростом ДПА менее 10% было одинаковым и через 12, и через 24 недели лечения, и составило 77,8%.

Лечение ИСДН и ИСМН приводило к снижению влияния НГ на НЭВД (табл.9). Так, через 12 недель лечения прирост ДПА после пробы с НГ в группе ИСДН составил $11,62\pm 1,25\%$ ($p<0,05$), а в группе ИСМН $12,91\pm 2,05\%$ ($p<0,05$). Через 24 недели лечения прирост ДПА после пробы с НГ в группе ИСДН и ИСМН снизился и составил $9,92\pm 2,15\%$, и $12,53\pm 1,98$, соответственно. Снижение эффективности нитропрепаратов в коррекции ЭД в данном случае

объясняется снижением чувствительности эндотелиальных клеток к внешнему стимулятору, которым являлся оксид азота в нитропрепаратах. Никорандил, не являясь в чистом виде донатором оксида азота, а действуя опосредованно, через АТФ-зависимые K^+ -каналы, лишен возможности вызвать привыкание к своему вазодилатирующему действию. Указанная особенность нашла подтверждение и в результатах пробы с НГ по оценке НЭВД. Таким образом, выявлено значительное преимущество никорандила перед традиционными нитропрепаратами во влиянии, как на ЭЗВД, так и НЭВД у больных ИБС со стабильной стенокардией и СД2.

ВЫВОДЫ

1. Анализ записей 1206 амбулаторных медицинских карт больных стабильной ИБС выявил в условиях городской поликлиники высокую частоту дополнительного назначения к бета-адреноблокаторам антиангинальных/антиишемических ЛС: антагонисты кальция (дигидропиридинового ряда) - 54,5%, нитраты - 50,2% (ИСДН -29,6%, И5МН - 20,6%), ивабрадин -2,0%, никорандил - 2,5%.

2. Сравнительный анализ изменений кардиогемодинамических параметров у больных стабильной ИБС под влиянием 12 недель лечения никорандилом, ИСДН и И5МН показал, что уменьшение частоты приступов стенокардии в неделю и продолжительности суточной ишемии миокарда по данным ХМ ЭКГ, повышение максимальной мощности и общего времени нагрузки при выполнении ВЭМ-теста было сравнимо одинаковым. Через 24 недели лечения в группе больных, получавших никорандил, отмечен дополнительный прирост толерантности к физической нагрузке (средней продолжительности нагрузки на 62,6%, $p < 0,01$; увеличение продолжительности нагрузки более 120 сек у 81,4% больных, $p < 0,01$) при сохранении этих параметров в группе И5МН и недостоверном снижении в группе ИСДН, достигнутых к 12 неделе терапии.

3. Активатор калиевых каналов никорандил, оказывая влияние на ишемическое прекондиционирование миокарда, повышает ишемический порог у больных ИБС с СД2, что подтверждается результатом выполнения проб с ДФН: прирост продолжительности нагрузки до появления приступа стенокардии или депрессии сегмента ST к 12-ой неделе лечения в группах никорандила, ИСДН и И5МН составил 45,2% ($p < 0,05$), 46,7% ($p < 0,05$) и 43,0% ($p < 0,05$); к 24-ой неделе лечения выраженный прирост выявлен только в группе никорандила - 61,7% ($p < 0,01$), в группе ИСДН выявлено снижение показателей по сравнению с исходными - прирост на 42,3% ($p < 0,05$) и в группе И5МН - практически отсутствие динамики по сравнению с показателями до лечения - прирост до 44,4% ($p < 0,05$).

4. Прирост диаметра плечевой артерии в фазу реактивной гиперемии менее 10% исходно отмечался у 78,6% больных стабильной ИБС: выявлена обратная корреляционная связь между степенью выраженности дисфункции эндотелия (прирост ДПА в фазу РГ), ФК стенокардии ($r=-0,63$, $p<0,05$) и длительностью заболевания ($r=-0,59$, $p<0,05$).

5. При острой пробе с 500 мкг нитроглицерина сублингвально отмечено увеличение ДПА на 15,9 в группе ИСДН ($p<0,05$), на 14,4% – в группе И5МН ($p<0,05$); на 15,7% ($p<0,05$) – в группе никорандила. Зависимая от эндотелия дилатация ПА через 12 и 24 недели терапии никорандилом нормализуется, что выражается в достоверном увеличении ДПА при РГ на 16,7% ($p<0,05$) и 21,1% ($p<0,01$) соответственно с одновременным снижением чувствительности эндотелия к экзогенному поступлению НГ на 13,4% и 10,7% соответственно. Степень дилатации ПА на фоне терапии ИСДН и И5МН через 12 недель составила 16,5% и 16,0% соответственно ($p<0,05$ в обоих случаях) с незначительным повышением к 24 неделе лечения ДПА в группе И5МН и недостоверном снижении ДПА в группе ИСДН.

6. По данным опросника SAQ прием ИСДН, И5МН или никорандила приводил к сравнимо одинаковому достоверному улучшению показателей качества жизни больных стабильной ИБС по шкалам ограничения физической нагрузки (PL, 55,0%- ИСДН, 58,4%- И5МН, 62,7%– никорандил, $p<0,05$ во всех случаях), отношения к болезни (DF, 81,8% - ИСДН, 78,9% - И5МН, 80,9% - никорандил, $p<0,05$ во всех случаях); однако, выявлены более высокие показатели качества жизни по шкалам стабильности (AS, 51,4%, $p<0,05$ – ИСДН, 52,7%, $p<0,05$ – И5МН, 68,5%, $p<0,01$ - никорандил) и частоты приступов стенокардии (AF, 41,8%, $p<0,05$ – ИСДН, 44,7%, $p<0,05$ – И5МН, 57,8%, $p<0,01$ - никорандил) в группе никорандила.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

При проведении краткосрочной антиангинальной терапии до 12 недель у больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения II-III ФК можно использовать как традиционные нитропрепараты (ИСДН и И5МН), так и активатор калиевых каналов никорандил.

При необходимости купирования и профилактики приступов стенокардии на более длительный период у больных стабильной ИБС в амбулаторно-поликлинической практике предпочтение следует отдавать никорандилу. Использование антиангинального препарата отечественного производства никорандила делает его применение экономически выгодным.

Препаратом выбора у больных ИБС с сопутствующим СД2 при необходимости дополнительной антиангинальной терапии на фоне базисной терапии ИБС следует считать активатор калиевых каналов никорандил.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Козлова Н.В.**, Захарова В.Л. Место активатора калиевых каналов никорандила в лечении больных стабильной стенокардией напряжения //Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Спец. выпуск -2013.- №12 (март).- С.91-92.
2. Сизова Ж.М., Захарова В.Л., Шамиева Е.С., **Козлова Н.В.** Возможности никорандила в коррекции коронарного резерва и эндотелиальной дисфункции у больных ишемической болезнью сердца // **Сердце: журнал для практикующих врачей.** - 2013. –Т.12.- №2(70). – С.75-82.
3. Сизова Ж.М., **Козлова Н.В.**, Захарова В.Л. Возможности активатора калиевых каналов никорандила в коррекции дисфункции эндотелия у больных стабильной стенокардией напряжения // Российский кардиологический журнал.- 2013.- №2 (2). - С.66-67.
4. **Козлова Н.В.**, Захарова В.Л., Сизова Ж.М. Возможности антиангинальной терапии в профилактике приступов стабильной стенокардии// Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Спец. выпуск - 2014.- №13(март). - С.61.
5. Сизова Ж.М., Захарова В.Л., **Козлова Н.В.** Профилактика приступов стабильной стенокардии - терапия сегодня // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Спец. выпуск. - 2014. - №13(июнь). - С.27.
6. Захарова В.Л., Сизова Ж.М., **Козлова Н.В.** Современные возможности антиангинальной терапии в профилактике приступов стабильной стенокардии/Актуальные проблемы и достижения в медицине //Сборник научных трудов. - Самара. - 2014. - С.59-62.
7. Сизова Ж.М., Захарова В.Л., **Козлова Н.В.** Возможности активатора калиевых каналов никорандила в коррекции дисфункции эндотелия у больных стабильной стенокардией напряжения // Российский кардиологический журнал. - 2014.- №5(1). - С.108-109.
8. Сизова Ж.М., **Козлова Н.В.**, Захарова В.Л., Шамеева Е.С. Сравнительная оценка влияния изосорбида динитрата, изосорбида–5–мононитрата и никорандила на частоту приступов стенокардии и вазорегулирующую функцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца // **Кардиология.** - 2015.- Т.55, №2.- С.10-15.
9. Сизова Ж.М., Захарова В.Л., **Козлова Н.В.**, Кучкина Т.С. Влияние активатора калиевых каналов никорандила на качество жизни больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией напряжения // **Кардиология.** - 2016. - Т.56. - №6.- С.26-31.
10. Сизова Ж., Захарова В., **Козлова Н.**, Кучкина Т. Возможности современной фармакотерапии при ишемической болезни сердца со стабильной стенокардией напряжения // **Врач.**- 2016.- №7. - С.13-16.
11. Valeria L. Zakharova, **Nadezhda N. Kozlova**, Zhanna M. Sizova, Alexandra V. Beloborodova. Possibilities of antianginal therapy in improvement of quality of life of patients with

СПИСОК ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКИХ СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

АК - антагонисты кальция

АКШ – аортокоронарное шунтирование

ВЭМ – велоэргометрическая проба

ДРГ – диаметр плечевой артерии в фазу реактивной гиперемии

ДНГ – диаметр плечевой артерии после приема нитроглицерина

ДПА – диаметр плечевой артерии

ЖЭС – желудочковая экстрасистолия

ЗЭВД – зависимая от эндотелия вазодилатация

ИБС - ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

ИСДН – изосорбида динитрат

И5МН – изосорбида-5-мононитрат

КЖ – качество жизни

ЛС – лекарственное средство

НГ – нитроглицерин

НЛР – нежелательная лекарственная реакция

НЭВД – независимая от эндотелия вазодилатация

ПА – плечевая артерия

ПДФН – проба с дозированной физической нагрузкой

РГ – реактивная гиперемия

СД2 – сахарный диабет 2 типа

ТФН – толерантность к физической нагрузке

ФК – функциональный класс стенокардии напряжения

ХМ – холтеровское мониторирование

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭД – эндотелиальная дисфункция

ДДРГ – прирост диаметра плечевой артерии в фазу реактивной гиперемии

ДДНГ – прирост диаметра плечевой артерии после приема нитроглицерина