Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
Первый Московский государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(Сеченовский Университет)

На правах рукописи

КОЗЛОВА НАДЕЖДА ВЛАДИМИРОВНА

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

14.01.05 – Кардиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Сизова Жанна Михайловна

Москва – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ……6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ……13
1.1. Роль нарушения функции эндотелия в патогенезе ишемической болезни сердца……..13
1.2. Современные возможности диагностики нарушений функции эндотелия…19
1.3. Современные возможности патогенетической терапии больных ишемической болезнью сердца……21
1.4. Особенности фармакотерапии в коррекции эндотелиальной дисфункции…26
1.5. Возможности никорандила в терапии ишемической болезни сердца…….30
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ……38
2.1. Характеристика больных……38
2.1.1. Характеристика больных ишемической болезнью сердца и проводимой фармакотерапии в амбулаторно-поликлинической практике...38
2.1.2. Общая характеристика больных ишемической болезнью сердца, включенных в исследование……..43
2.1.3. Характеристика больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа, включенных в исследование……47
2.2. Характеристика примененных препаратов и методика лечения…….51
2.2.1. Характеристика препаратов и тактика их применения…….51
2.2.2. Методы оценки безопасности и переносимости терапии никорандилом, изосорбида динитратом и изосорбида-5-мононитратом….55
2.2.3. Дизайн исследования……...55
2.3.Методы контроля эффективности проводимой терапии……...61
2.3.1. Клинические методы……...61
2.3.1.1. Оценка динамики клинических проявлений заболевания…...61
2.3.1.2. Оценка биоэлектрической активности сердца……..60
2.3.1.3. Холтеровское мониторирование ЭКГ……62
2.3.1.4. Тест с дозированной физической нагрузкой на

велоэргометре……..63
2.3.1.5. Допплерометрия плечевой артерии в условиях пробы с реактивной гиперемией и нитроглицерином……..64
2.3.2. Методы оценки качества жизни……64
2.3.2.1. Заполнение опросника общего здоровья (General Health Questionnaire, GHQ)……..66
2.3.2.2. Заполнение Сиэттлского опросника для стенокардии (SAQ)..66
2.3.3. Оценка эффективности терапии никорандилом, изосорбида динитратом и изосорбида-5-мононитратом……..67
2.4.Статистическая обработка результатов……...68
Глава 3. ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ КОРОНАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ……..69
3.1. Сравнительная антиангинальная эффективность никорандила, изосорбида динитрата и изосорбида-5-мононитрата у больных стабильной стенокардией напряжения II-III ФК…….69
3.1.1. Сравнительная эффективность никорандила, изосорбида динитрата и изосорбида-5-мононитрата у больных стабильной стенокардией напряжения II-III ФК по динамике стенокардического синдрома…….69
3.1.2. Сравнительная эффективность никорандила, изосорбида динитрата и изосорбида-5-мононитрата у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией напряжения II-III ФК по данным проб с дозированной физической нагрузкой……75
3.1.3. Сравнительная эффективность никорандила, изосорбида динитратом и изосорбида-5-мононитратом у больных стабильной стенокардией напряжения II-III ФК по динамике функционального класса стенокардии..79
3.2. Сравнительная антиишемическая эффективность никорандила, изосорбида динитрата и изосорбида-5-мононитрата у больных стабильной стенокардией напряжения II-III ФК по данным суточного мониторирования ЭКГ…….82

3.3. Функция эндотелия у больных стабильной стенокардией напряжения II-III ФК и влияние на нее терапии никорандилом, изосорбида динитратом и изосорбида-5-мононитратом……..88
3.4. Влияние терапии никорандилом, изосорбида динитратом и изосорбида-5-мононитратом на качество жизни больных стабильной стенокардией напряжения II-III ФК……..92
3.5. Безопасность и переносимость терапии исследуемых препаратов больных стабильной стенокардией напряжения II-III ФК……..98
Глава 4. ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ КОРОНАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА……103
4.1. Сравнительная оценка клинических проявлений заболевания, результатов проб с дозированной физической нагрузкой, особенностей функции эндотелия у больных ишемической болезнью сердца с наличием или отсутствием сахарного диабета 2 типа……103
4.2. Взаимосвязь тяжести и длительности стенокардии с нарушениями эндотелиальной функции у больных ишемической болезнью сердца с наличием или отсутствием сахарного диабета 2 типа…….107
4.3. Оценка антиангинальной и антиишемической эффективности никорандила, изосорбида динитрата и изосорбида-5-мононитрата у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа……...109
4.3.1. Характеристика больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа, распределенных по группам для лечения никорандилом, изосорбида динитратом и изосорбида-5-мононитратом……...109
4.3.2. Сравнительная антиангинальная эффективность никорандила, изосорбида динитрата и изосорбида-5-мононитрата у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа по динамике стенокардического синдрома……..115

4.3.3. Сравнительная антиангинальная и антиишемическая эффективность никорандила, изосорбида динитрата и изосорбида-5-мононитрата у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа по данным пробы с дозированной физической нагрузкой……...116
4.3.4. Сравнительная эффективность никорандила, изосорбида динитрата и изосорбида-5-мононитрата у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа по влиянию на функцию эндотелия……..119
Глава 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ……123
ЗАКЛЮЧЕНИЕ……..146
ВЫВОДЫ…… ..150
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 152
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ ..... .153
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ ..... .156

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Ишемическая болезнь сердца сегодня по прежнему остается глобальной проблемой современной кардиологии, являясь одной из основных причин смертности больных во многих странах мира. В Российской Федерации болезни системы кровообращения «традиционно» на протяжении многих десятилетий удерживают пальму первенства в структуре общей заболеваемости и смертности. Так, в 2016 году смертность от заболеваний сердечно-сосудистой системы в России составила 48,7% (Скворцова В.И., 2017): при этом половина всех случаев приходится на ИБС. Кроме того, ИБС и, в частности, стабильная стенокардия, сопровождается значительным снижением качества жизни больных. Больные стабильной стенокардией, включая уже перенесших ИМ, составляют самую многочисленную группу среди больных ИБС. Это объясняет интерес практических врачей к вопросам правильного ведения таких больных и выбору оптимальных методов лечения.

В современном арсенале кардиологов имеется три группы базисных антиангинальных лекарственных средств (нитропрепараты, блокаторы b–адренорецепторов и антагонисты кальция), объективно влияющих на качество жизни больных ИБС. Однако влияние на продолжительность жизни больных доказано только у блокаторов b–адренорецепторов и верапамила, к применению которых имеется целый ряд противопоказаний (Ольбинская Л.И., Сизова Ж.М., 2002.).

Нитраты традиционно используются для устранения и уменьшения частоты приступов стенокардии. Их основные фармакологические эффекты хорошо известны. В последние годы число нитропрепаратов заметно увеличилось, появились новые лекарственные формы, расширился спектр их применения**.** Однако нитраты нередко вызывают побочные эффекты, наиболее частыми из которых являются головная боль и развитие толерантности к ним.

При назначении нитратов следует помнить и о наличии противопоказаний к их приему.

Это диктует необходимость дальнейшего поиска и совершенствования антиангинальной терапии. По этой причине значительный интерес представляет изучение антиангинальной эффективности препаратов достаточно перспективной группы модуляторов (активаторов) калиевых каналов, наиболее известным представителем, которых является никорандил.

Целью исследования явилась 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 канала 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 комплексное 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 и активатором калиевых каналов никорандилом.

Выявлено, что зависимая от эндотелия вазодилатация плечевой артерии 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 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 свои эндотелий-протективные свойства и рекомендован для приема больными стабильной ИБС не только, как антиангинальный и антиишемический препарат, но и как средство для нормализации нарушенной функции эндотелия. Развития толерантности при длительном применении никорандила не отмечено.

Современный подход к лечению больных ИБС предполагает решение задач, направленных не только на увеличение продолжительности жизни пациента, но и на улучшение ее качества. Показано, что длительная терапия никорандилом обладает не только высокой антиангинальной и антиишемической эффективностью, но и оказывает положительное влияние на показатели качества жизни больных ИБС. Назначение никорандила позволило достоверно улучшить показатели 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.

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 обучениии по программам дополнительного профессионального образования врачей-терапевтов и врачей общей практики.

Положения, выносимые на защиту

1. Больные ИБС, наблюдающиеся в амбуторных 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 длительном 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 нарушенной 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.

Личный вклад автора

Научные результаты, обобщенные в диссертационной работе, получены автором самостоятельно на базе ГБУЗ «Городская поликлиника №2 ДЗМ», ФГБУ «Больница с поликлиникой» УД Президента РФ, а также на базе кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

В исследование включены 155 пациентов ИБС, находившихся под амбулаторным наблюдением в ГБУЗ «Городская поликлиника №2 ДЗМ» и ФГБУ «Больница с поликлиникой» УД Президента РФ. Автор принимала непосредственное участие в клинико-инструментальном обследовании пациентов ИБС. Проанализированы результаты клинического обследования больных стабильной стенокардией, проведена оценка биоэлектрической активности сердца, толерантности к физическим нагрузкам по данным теста с дозированной физической нагрузкой, проанализированы результаты оценки функции эндотелия и качества жизни больных по шкалам GHQ-28 и SAQ. Проведена статистическая обработка клинических показателей пациентов с использованием статистических программ.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.05–«кардиология». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 6,12 и 14 паспорта специальности «кардиология».

Апробация работы

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

Апробация диссертации состоялась на совещании кафедры медико-социальной экспертизы и поликлинической терапии Института профессионального образования ГБОУ ВПО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России 28.12.2016 года.

Публикации

Основное содержание диссертационного исследования достаточно полно отражено в 11 научных работах аспиранта, в том числе в 4 статьях в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России и 3 статьях, индексируемых в базе данных Scopus.

Обьем и структура диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, материала и методов, двух глав результатов, обсуждения результатов, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа изложена на 174 страницах печатного текста, содержит 41 таблицу, 21 рисунок. Список литературы включает 175 источников, из них 92 отечественных и 83 зарубежных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Роль нарушения функции эндотелия в патогенезе ишемической болезни сердца

Патогенез ИБС сложен, полностью не изучен. Известно, что он включает комплекс механизмов, в том числе повышение сосудистого тонуса, взаимодействие тромбоцитов и моноцитов с сосудистой стенкой, пролиферацию, миграцию и образование внеклеточного матрикса сосудистых гладкомышечных клеток и ряд других процессов [60,144,162]. Существуют более 200 факторов риска развития атеросклероза и ИБС. Наиболее значимыми из них являются отягощенный семейный анамнез по атеросклерозу, атерогенные расстройства липопротеидного обмена, АГ, курение, психо-эмоциональное перенапряжение, недостаточная физическая активность, ожирение, СД, мужской пол, пожилой и старческий возраст и др. В крупнейшем эпидемиологическом исследовании INTERHEART выделены 9 ФР, универсальных для всех регионов мира: курение, нарушение соотношения Апо В/АпоА-1 липопротеидов, СД, повышенное АД, стресс, абдоминальное ожирение, сидячий (малоподвижный) образ жизни, малое потребление фруктов и овощей, злоупотребление алкоголем [5,14,113].

В последние годы возрос интерес к выдвинутой более века назад теории о роли инфекционного агента в развитии атеросклероза. Проведенные исследования позволяют предполагать вовлечение инфекционных агентов в патогенез атеросклероза. К таким микроорганизмам относятся хламидии, helicobacter pillory, микоплазма и вирусы герпеса [59,4,78,86,92]. Ряд авторов расценивают ИБС как аутоагрессивное заболевание, которое может наследоваться по доминантному или рецессивному типу [63].

Наиболее часто ИБС связана с атеросклерозом коронарных артерий, к которому в большинстве случаев присоединяется коронаротромбоз. Развитие

атеросклероза обусловлено двумя основными процессами: пролиферацией гладкомышечных клеток эндотелия с образованием вокруг них соединительной ткани и накопления в них липидов, преимущественно, холестерина [19,46]. Важную роль в развитии атеросклероза играет проникновение в интиму макрофагов, которые выделяют большое количество биологически активных веществ (протеазы, гидролазы, факторы роста и др.). В возникновении атеросклероза участвуют и тромбоциты, выделяющие тромбоксан A_2 и другие активные вещества, обладающие сосудосуживающим эффектом, и оказывающие влияние в образовании тромбов – частых спутников атеросклероза, значительно осложняющих его течение [96,82].

По мнению Ю.И. Рагино и соавторов [68] факторы, способствующие развитию и осложнению нестабильных атеросклеротических бляшек, могут действовать и на уровне целого организма и локально, в сосудистой стенке. Наиболее значимые из локальных факторов – воспаление, окисление, апоптоз и деструкция. Доминирующую и потенцирующую роль в этих нарушениях играет, по-видимому, воспалительно-деструктивный процесс. При этом пусковым фактором развития и прогрессирования атеросклероза и ИБС может быть нарушение функции эндотелия или ЭД. Исследования показали, что снижение коронарного кровотока происходит не только в результате стеноза артерии, но и вследствие нарушения сосудистого тонуса, обусловленного нарушением функции эндотелиальных клеток [47, 99].

Эндотелий, по классическому определению, — однослойный пласт специализированных клеток, выстилающих изнутри кровеносные, лимфатические сосуды и полости сердца. Наиболее изученными являются строение и функции эндотелия сосудов. В теле человека среднего веса содержится около около 1,8 кг эндотелиоцитов или один триллион клеток [26]. По современным представлениям, эндотелий — не просто полупроницаемая мембрана – барьер между потоком крови и стенкой сосуда, а активный эндокринный орган, выделяющий специальные биологически активные

вещества, регулирующие сосудистый тонус и внутрисосудистый гемостаз (табл.1.1).

Таблица 1.1

Основные вещества, синтезируемые эндотелием

1) Факторы, влияющие на тонус гладкой мускулатуры сосудов	
Вазоконстрикторы	*Вазодилататоры*
Эндотелин	**Оксид азота**
Ангиотензин 11	Эндотелиальный фактор деполяризации (EDHF)
Тромбоксан А2	Простациклин (PGI2)
2) Факторы гемостаза	
Протромбогенные	*Антитромбогенные*
Тромбоцитарный ростовой фактор (PDGF)	**Оксид азота**
Ингибитор активатора плазминогена	Простациклин 1 (PGI2)
Фактор Виллебранда	Тканевой активатор плазминогена
Ангиотензин 1У	
Эндотелин 1	
3) Факторы, влияющие на рост и пролиферацию	
Стимуляторы	*Ингибиторы*
Эндотелин 1	**Оксид азота**
Ангиотензин 11	Простациклин 1 (PGI2)
Супероксидные радикалы	С-натрийуретический пептид
4) Факторы, влияющие на воспаление	
Стимуляторы	*Ингибиторы*
Фактор некроза опухоли (TNF-a)	**Оксид азота**
Супероксидные радикалы	

Эндотелий вырабатывает вазодилататоры и антиагреганты (оксид азота (NO), брадикинин, простациклин, простагландин E_2, эндотелиальный фактор гиперполяризации), вазоконстрикторы и проагреганты (эндотелин-1 (ЭТ-1), ангиотензин II (АТ II), серотонин, простагландин $F_{2\alpha}$, лейкотриены $С_4$, $Д_4$,

тромбоксан A_2), гепарин, активаторы плазминогена, факторы роста [36,18,91 ,20].

Эндотелий обладает различными функциями: сосудодвигательной, антитромбоцитарной, антикоагулянтной, тромболитической, противовоспалительной, антиоксидантной и антипролиферативной активностью, ему принадлежит чрезвычайно важная роль в развитии атеросклеротических изменений сосудистой стенки, ремоделировании сосудов, ангиогенезе [49].

Существует два варианта физиологической секреторной активности эндотелия – базальная или постоянная (синтез NO, простациклина) и стимулированная секреция, т.е. выделение биологически активных веществ при стимуляции или повреждении эндотелия (фактор Виллебранда, активатор тканевого плазминогена, ЭТ-1 и др.) [127]. Известно три основных фактора, стимулирующих секреторную активность эндотелия [20,127]:

1. Изменение скорости кровотока – увеличение напряжения сдвига (например, повышение АД).
2. Циркулирующие и /или "внутристеночные" нейрогормоны (катехоламины, вазопрессин, ацетилхолин, брадикинин, аденозин, гистамин и др.).
3. Факторы, выделяющиеся из тромбоцитов при их активации (серотонин, аденозиндифосфат , тромбин).

В норме, в ответ на стимуляцию, эндотелий реагирует усилением синтеза веществ, вызывающих расслабление гладкомышечных клеток сосудистой стенки и, в первую очередь NO [50,168]. Оксид азота (NO), как эндотелиальный фактор расслабления, был открыт в 1980 г. Р. Фешготтом и И. Завадски. В нормально функционирующем эндотелии низкие уровни NO постоянно высвобождаются для поддержания кровеносных сосудов в состоянии дилатации.

Оксид азота, кроме вазодилатации, оказывает дезагрегационное действие и ингибирует адгезию тромбоцитов к сосудистому эндотелию, а также ингибирует воспаление, рост и пролиферацию клеток. Его активность реализуется через гуанилатциклазу и повышение уровня циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). NO является основным стимулятором образования цГМФ. Увеличивая

количество цГМФ, он уменьшает содержание кальция в тромбоцитах и гладких мышцах. Ионы кальция - обязательные участники всех фаз гемостаза и сокращения мышц. Это показывает влияние NO в формировании антиагрегантного, противосвертывающего и вазодилататорного механизмов.

Вазопротекторные функции NO заключаются в модуляции высвобождения вазоактивных медиаторов, блокировании окисления липопротеинов низкой плотности, подавлении адгезии моноцитов и тромбоцитов к сосудистой стенке. Кроме того, NO ингибирует экспрессию провоспалительных генов сосудистой стенки, в частности транскрипционного фактора NFkB. Выделяют 2 уровня секреции оксида азота:

Базальная секреция - в физиологических условиях поддерживает тонус сосудов и обеспечивает неадгезивность эндотелия по отношению к форменным элементам крови.

Стимулированная секреция - синтез NO усиливается при динамическом напряжении мышечных элементов сосуда, сниженном содержании кислорода в ткани, в ответ на выброс в кровь ацетилхолина, гистамина, норадреналина, брадикинина, АТФ и др. Образующиеся в эндотелии вещества находятся в функциональном равновесии с NO как часть системы обратной связи, поддерживающей тонус сосудов в норме.

Однако, в некоторых кровеносных сосудах (периферические вены и крупные церебральные артерии) нормальный эндотелий предрасположен к высвобождению сосудосуживающих веществ (супероксид анион, тромбоксан А2) [159].

В определённых ситуациях, например, острая гипоксия или кровотечение, клетки эндотелия, напротив, становятся "причиной" вазоконстрикции как за счёт снижения продукции NO, так и вследствие усиленной выработки веществ с вазоконстрикторным эффектом – ЭТ-1 (одного из наиболее мощных вазоконстрикторов эндогенного происхождения).

Таким образом, функции эндотелия складываются как баланс противоположно действующих процессов: усиление-ослабление сосудистого

тонуса, агрегация-дезагрегация клеток крови, увеличение-уменьшение числа сосудистых клеток. В каждом случае результат определяется концентрацией синтезируемых веществ, между которыми существуют строгая зависимость и равновесие.

При воздействии различных повреждающих факторов (механических, инфекционных, обменных, иммуннокомплексных и т.п.) способность эндотелиальных клеток освобождать релаксирующие факторы уменьшается, тогда как образование сосудосуживающих факторов сохраняется или увеличивается, т.е. формируется состояние, определяемое как дисфункция эндотелия.

Другими словами, эндотелиальная дисфункция это неадекватное (увеличенное или сниженное) образование в эндотелии различных биологически активных веществ. Эндотелиальная дисфункция – достаточно многогранный процесс, основным проявлениям которого является следующее [87]:

1. Нарушение биодоступности NO:

- снижение синтеза NO;

- уменьшение на поверхности эндотелиальных клеток количества рецепторов (в частности, мускариновых), раздражение которых в норме приводит к образованию NO;

- усиление деградации NO (разрушение NO наступает прежде, чем вещество достигнет своего места действия).

2. Повышение выработки клетками эндотелия ЭТ-1 и других вазоконстрикторных субстанций.

При нарушении функции или структуры эндотелия резко меняется спектр выделяемых им биологически активных веществ. Эндотелий начинает секретировать агреганты, коагулянты, вазоконстрикторы и становится инициатором (или модулятором) многих патологических процессов в организме: атеросклероз, гипертония, инсульты, инфаркты [127].

1.2. Современные возможности диагностики нарушений функции эндотелия

Для клиницистов, как и для пациентов, огромное значение имеет ранняя диагностика вышеперечисленных изменений на стадии нарушения функции органов и систем, когда патологические процессы обратимы и еще нет грубых структурных повреждений. Выявление дисфункции эндотелия очень актуально, поскольку в настоящее время эта патология в отличие от классических факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний считается субклиническим маркером [43].

Методики исследования функциональной активности эндотелиальных клеток можно разделить на инвазивные, неинвазивные и биохимические. Однако, инвазивные и биохимические методы имеют ряд недостатков. Недостатками инвазивных методик является их дороговизна, наличие крупногабаритной аппаратуры, потребность в специальных помещениях, а также определенные ограничения для пациента.

При биохимической оценке вазоактивных веществ определяется только ограниченный круг соединений, иногда не связанных с изучаемым процессом, или определяется конечный результат, а не причина ее вызвавшая. Поэтому интенсивно развиваются неинвазивные, сравнительно доступные методы исследования функции эндотелия, удобные для практической медицины. Они обычно основаны на измерении диаметра сосудов (ультразвуковые методики) [12,31,104] или периферического сосудистого сопротивления (окклюзионная плетизмография) в покое, а также на фоне действия эндотелий-зависимого стимула. Затем повторно проводятся измерения в покое и на фоне действия эндотелийнезависимых вазодилататоров.

Методика определения состояния эндотелия с помощью ультразвука высокого разрешения предложена в 1992 г. Celermajer D.S. с соавт. [22]. Ультразвуковой тест основан на изучении реакции эндотелия на

фармакологические и физиологические стимулы, которая, главным образом, зависит от его способности вырабатывать NO. Для выявления эндотелийзависимой дисфункции чаще всего проводят пробу с реактивной гиперемией.

При помощи ультразвукового аппарата визуализируется участок плечевой артерии, диаметр которой определяется в диастолу. Реактивная гиперемия возникает в ответ на прекращение кровотока с помощью манжетки, наложенной проксимальнее места измерения. Так достигается эндотелийзависимая вазодилатация. Оценка диаметра артерии и скорости кровотока производится до и после пережатия артерии. 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 [34,45,169]. В качестве эндотелийнезависимых вазодилататоров применяются нитроглицерин или пролонгированные нитраты.

С помощью веноокклюзионной плетизмографии измеряется величина кровотока в периферических артериях. Тензометрический датчик располагается на средней трети предплечья или на 10 см ниже локтевой ямки. Предплечье несколько приподнимается над уровнем правого предсердия. Венозная окклюзия создается быстрым нагнетанием давления (до 40 мм рт. ст.) в манжете, расположенной проксимальнее локтевого сгиба. Кровообращение в кисти прекращается с помощью манжеты, наложенной на запястье, в которой создается давление на 50 мм рт. ст. выше систолического на 1 минуту и поддерживается на все время исследования. Это необходимо для исключения влияния артериовенозных шунтов . Одновременно измеряется АД прямым методом каждые 15 секунд. Сосудистое сопротивление определяется по соотношению величины АД и величины кровотока. Расчет диаметра сосуда производят с помощью специальных математических формул [4]. Как эндотелийзависимый вазодилататор при плетизмографическом исследовании применяют ацетилхолин, вводимый интраартериально в возрастающих концентрациях. Данные измерения

диаметра ультразвуковым методом, и рассчитанные по формулам при проведении плетизмографии, как правило, близки. Ошибка измерений при плетизмографии составляет в среднем 6,6%, вариабельность измерений диаметра артерий - около 7%.

В современной кардиологии более широко применяемым неинвазивным методом определения состояния эндотелия сосудистой стенки считается метод ультразвука высокого разрешения и используется не только для диагностики, но и для изучения влияния лекарственных препаратов на состояние функции эндотелия.

1.3. Современные возможности патогенетической терапии больных ишемической болезнью сердца

На долю ИБС и инфаркта миокарда (ИМ) приходится примерно две трети случаев смерти от сердечно - сосудистой патологии. Уровень ежегодной смертности больных стабильной стенокардией, самой многочисленной группы больных ИБС, составляет 2–3% [2]. Кроме того, качество жизни этих больных, как правило, находится на низком уровне со значительными ограничениями в повседневной жизни, главным образом, из–за возникающих приступов стенокардии.

Основной целью фармакотерапии таких больных является, в первую очередь, предотвращение возникновения ИМ и внезапной смерти (улучшение прогноза), а также полное купирование или, по крайней мере, уменьшение частоты приступов стенокардии и безболевой ишемии миокарда, т.е. улучшение качества жизни больных [40]. В исследовании TIBBS было убедительно показано, что пациенты, у которых полностью устранялась транзиторная ишемия миокарда, имели достоверно более низкий риск смерти по сравнению с больными, у которых сохранялись ишемические эпизоды

(Weber et al.). Стабильная стенокардия, сохраняющаяся на фоне оптимальной медикаментозной терапии, представляет собой чрезвычайно сложную медицинскую проблему.

Основным антитромбоцитарным препаратом остается аспирин. Клопидогрель рекомендуется в первую очередь больным с непереносимостью аспирина и высоким риском артериальных тромбозов и в течение года после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ).

Среди липиднижающих препаратов вне конкуренции в качестве лекарственной монотерапии остаются ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы – статины, которые наиболее эффективно снижают уровень атерогенных липидов и, главное, риск сердечно-сосудистых осложнений. Статины назначаются практически пожизненно всем больным со стабильными формами ИБС, а также лицам с высоким риском сердечно-сосудистых событий (> 5% фатальных событий в течение 10 лет по шкале SCORE). Целевые показатели липидов у этих пациентов составляют 4,5 мМ/л для общего холестерина и 1,8 мМ/л для холестерина липопротеидов низкой плотности (ХЛНП) или 50% снижение показателей, если целевые значения не могут быть достигнуты (рекомендации по лечению стабильной стенокардии ESC, 2013).

Применение ингибиторов АПФ показано, прежде всего, у больных ИБС, осложненной сердечной недостаточностью или дисфункцией левого желудочка, а также больным АГ и СД. Результаты крупномасштабных клинических исследований (HOPE, EUROPA, CAMELOT, PEACE) показали, что ингибиторы АПФ снижают риск сердечно-сосудистых осложнений и у больных стабильной стенокардией без сердечной недостаточности [154, 111,101,152].

Из бета-адреноблокаторов (БАБ) доказательным эффектом на конечные точки (риск смерти и сердечно - сосудистых событий) у больных ИБС обладают бисопролол, метопролол и карведилол. Для медикаментозной терапии симптомов болезни и ишемии показаны те же БАБ (до целевого снижения ЧСС до 55-60 уд/минуту), антагонисты кальция (обязательно пролонгированные формы (!) или новые, длительно действующие препараты, например,

амлодипин), особенно у пожилых больных, с синдромом перемежающейся хромоты или вазоспастической стенокардией и, естественно, нитраты. Назначая нитраты, нужно помнить о развитии толерантности к ним и поэтому предусматривать период (как правило, ночного сна), свободный от их действия.

Из новых препаратов для лечения ИБС большой интерес представляет ивабрадин – ингибитор ионных if-каналов сердечных клеток. Он избирательно замедляет ЧСС, не влияя на гемодинамические параметры сердца и кровообращения, таким образом, увеличивая коронарный кровоток в диастолу и снижая потребность миокарда в кислороде [115]. В 2005 г. ивабрадин зарегистрирован и разрешен для клинического применения в России у больных стабильной стенокардией с синусовым ритмом с частотой выше 70 ударов/минуту.

Миокардиальные цитопротекторы имеют доказанную антиангинальную эффективность. В ряде контролируемых исследований показано, что триметазидин МВ (Предуктал МВ) как в монотерапии, так и в комбинации с любым классом антиангинальных средств, не только уменьшает количество приступов стенокардии и потребность в приеме нитроглицерина, но и достоверно увеличивает продолжительность физической нагрузки и время до появления депрессии ST на ЭКГ [11,16,17 ,41,97,117].

М.Г. Глезер предлагает следующий алгоритм лечения стабильной стенокардии [204].

1. Назначать препараты или комбинации препаратов, которые приводят к нормализации ЧСС и АД. Среди них, в первую очередь, речь идет о бета-адреноблокаторах, антагонистах кальция недигидропиридинового ряда, ивабрадине.

2. При достижении желаемых уровней АД и ЧСС, но недостаточном антиангинальном эффекте следует к терапии добавить препараты метаболического ряда (например, триметазидин). В исследовании ПАРАЛЛЕЛЬ (2007 год) было показано, что комбинация бета-блокаторов с Предукталом МВ приводит к более выраженному антиангинальному эффекту,

чем их комбинация с нитратами. Особенно у больных пожилого возраста, страдающих сахарным диабетом.

3. Добавление нитратов пролонгированного действия следует рассматривать как третий шаг терапии.

4. При недостаточном эффекте следует рассмотреть вопрос о хирургическом лечении больного.

Этот алгоритм соответствует последним рекомендациям Европейского общества кардиологов [(2013 ESC Guidelines on Management of Stable Coronary Artery Disease), где в первую линию лечения включены бета-блокаторы и/или антагонисты кальция для контроля сердечного ритма и симптомов стенокардии.

Для второй линии лечения рекомендуется добавить пролонгированные нитраты, или ивабрадин, или никорандил, или ранолазин в зависимости от частоты сердечного ритма, АД и толерантности к препаратам. Также для второй линии лечения может быть рассмотрен триметазидин.

За последние 2000-10 гг. годы в России значительно улучшилось оказание медицинской помощи при ИБС: введение стандартов оказания медицинской помощи на поликлиническом и стационарном этапах, проведения тромболитической терапии на догоспитальном этапе, срочная ангиопластика коронарных артерий со стентированием, АКШ, но вместе с тем высокая заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний свидетельствуют о том, что потребность в этом виде помощи не удовлетворяется. Предстоит уточнить, какие резервы вторичной профилактики ИБС можно использовать для снижения осложнений и летальности, оптимизации качества жизни и предотвращения серьезных коронарных событий.

Одним из главных факторов во вторичной профилактике ИБС является приверженность больных к лечению и изменению образа жизни. ИБС и, в частности, стабильная стенокардия, сопровождается значительным снижением качества жизни больных, что неизбежно влияет и на приверженность этих больных к назначенной терапии вследствие забывчивости, негативизма, депрессии и т.д. В то же время больные стабильной стенокардией, включая уже

перенесший ИМ, составляют самую многочисленную группу среди больных ИБС. Это объясняет интерес практических врачей к вопросам правильного ведения таких больных и выбору оптимальных методов лечения. В современном арсенале кардиологов имеется три группы базисных антиангинальных лекарственных средств: нитропрепараты, БАБ и антагонисты кальция, объективно влияющих на качество жизни больных ИБС. Однако влияние на продолжительность жизни больных доказано только у БАБ и верапамила, к применению которых, к сожалению, имеется целый ряд противопоказаний [61].

Традиционно для устранения и уменьшения частоты приступов стенокардии больные ИБС широко используются различные нитропрепараты [37]. Они издавна применяются в клинической практике, повышают толерантность к физической нагрузке, увеличивают время до появления приступа стенокардии и уменьшают выраженность депрессии сегмента ST на ЭКГ при выполнении нагрузочных тестов [62, 81]. Однако нитраты обладают и довольно широким спектром побочных эффектов, наиболее частыми из которых является появление так называемых «нитратных» головных болей.

Другой причиной, лимитирующей назначение нитратов у больных со стабильной стенокардией, является развитие толерантности к ним. Степень развития привыкания в значительной мере варьирует у разных больных, причем неизвестно, какие именно индивидуальные особенности влияют на развитие этого явления. Тем не менее, показано, что при регулярном назначении изосорбида динитрата в дозе 10-20 мг 4 раза в сутки в течение 1 месяца полная потеря эффекта наступает у 10-15% больных со стабильной стенокардией напряжения [81].

Кроме того, при назначении нитратов следует помнить о наличии противопоказаний к ним. Эти препараты следует назначать с осторожностью больным ИБС с пониженным АД. Нитраты могут увеличить степень обструкции у больных с гипертрофической кардиомиопатией, степень регургитации при гемодинамически значимом пролапсе митрального клапана.

В данном аспекте возможность применения новых препаратов, обладающих антиангинальной активностью, представляется весьма актуальной. В последние годы значительный интерес вызывает изучение эффективности препаратов новой, достаточно перспективной группы модуляторов (активаторов) калиевых каналов, наиболее известным представителем которых является никорандил. Лекарственное вещество синтезировано в Японии в 1979 г. По химической структуре никорандил — N-[2-гидроксиэтил]-никотинамида-нитрат-идроксиэтил]-никотинамид-нитрат.

Это диктует необходимость дальнейшего поиска и совершенствования антиангинальной терапии. В клинических исследованиях была доказана антиангинальная и кардиопротективная эффективность никорандила, что обусловливает его существенные преимущества перед другими антиангинальными средствами [157].

1.4. Особенности фармакотерапии в коррекции эндотелиальной дисфункции

Установлено, что положительный эффект на функцию сосудистого эндотелия оказывают целый ряд лекарственных препаратов: полиненасыщенные жирные кислоты, антиоксиданты, витамины, L–аргинин и другие.

1. Донаторы оксида азота.

Известно, что оксид азота в организме человека синтезируется из аминокислоты L–аргинина под влиянием ферментов NO-синтаз (NOS). Эта незаменимая аминокислота является субстратом для синтеза NO [147]. По данным V. Bai et al. (2009) применение L–аргинина оказывает положительный эффект на функцию сосудистого эндотелия, улучшает эндотелийзависимую вазодилатацию, как у пациентов с высоким риском кардиоваскулярных заболеваний, так и у здоровых без ФР.

Как утверждают исследователи, L-аргинин можно применять в комплексной терапии ХСН с целью повышения толерантности к физической нагрузке [20, 36]. Благодаря увеличению выработки NO, L-аргинин может использоваться для профилактики атеросклероза, улучшения реологических свойств крови, как антиагрегантное средство и для повышения толерантности к физической нагрузке.

Кроме того, L -аргинин способствует выведению из организма аммиака за счет участия в орнитиновом цикле синтеза мочевины, поэтому может использоваться при сопутствующей патологии печени [45]. L -аргинин - один из самых эффективных стимуляторов продукции соматотропного гормона гипофиза (гормона роста), способствует улучшению настроения, делает человека более активным, инициативным и выносливым.

2. Нитропрепараты.

Нитраты компенсируют дефицит эндогенного NO, что позволяет в некоторой мере нивелировать дисбаланс между вазоконстрикторами и вазодилататорами, наблюдаемый при эндотелиальной недостаточности [20]. Однако, как заместительная субстанция, нитропрепараты не стимулируют, а подавляют функцию эндотелия (это хорошо известно на примере любых заместительных препаратов). Также способствуют образованию пероксинитрита, который вызывает повреждение ДНК и мутации. В высоких концентрациях пероксинитрит очень токсичен: индуцирует апоптоз, нарушает функционирование системы простациклинсинтетазы, индуцирует окисление липопротеидов низкой плотности, ингибирует активность эндотелиальной NO – синтетазы [109].

Длительный прием нитратсодержащих препаратов и связанная с этим стабильная вазодилатация по механизму обратной связи может стимулировать нейрогуморальную активность ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и симпатоадреналовой систем, что крайне нежелательно для пациентов с сердечно – сосудистыми заболеваниями. Кроме того, длительный прием нитропрепаратов истощает запас SH-групп, за счет которых реализуется эффект NO, и может

блокировать работу этой системы, тем самым обеспечивается развитие толерантности к ним.

3. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ингибиторы АПФ)

Наиболее широко изучено влияние на функцию эндотелия ингибиторов АПФ. Огромное значение эндотелия в развитии сердечно - сосудистых заболеваний вытекает из того, что основная часть АПФ расположена на мембране эндотелиальных клеток. 90% всего объема РААС приходится на органы и ткани (10% - на плазму), поэтому гиперактивация РААС является непременным условием эндотелиальной дисфункции.

Один из реальных путей воздействия на эндотелиальную дисфункцию связан с восстановлением нарушенного у больных с сердечно - сосудистыми заболеваниями метаболизма брадикинина. Блокада тканевой (эндотелиальной) АПФ, которая может быть достигнута с применением ингибиторы АПФ, приводит не только к уменьшению синтеза ангиотензина II, но и замедлению деградации брадикинина. Причем наибольший "успех" в этом направлении имеют те ингибиторы АПФ, которые обладают наибольшей афинностью к тканевой (эндотелиальной) РААС. Среди известных ингибиторов АПФ наибольшее сродство к тканевой РААС имеет квинаприлат (активный метаболит квинаприла), который по показателю тканевой аффинности в 2 раза превосходит периндоприлат, в 3 раза - рамиприлат и в 15 раз – эналаприлат [113]. Механизм положительного действия квинаприла на дисфункцию эндотелия связан не только с модулирующим влиянием на метаболизм брадикинина и улучшением функции В2-рецепторов, но также со способностью этого препарата восстанавливать нормальную деятельность других рецепторных систем, в частности мускариновых (М) рецепторов [145].

Способность улучшать функцию эндотелия демонстрируют и другие ингибиторы АПФ, обладающие высокой аффинностью к тканевой РААС, в частности периндоприл, рамиприл, реже эналаприл. Таким образом, прием ингибиторов АПФ нивелирует вазоконстрикторные эффекты, предотвращает или замедляет ремоделирование стенок сосудов, сердца. Заметных

морфофункциональных сдвигов со стороны эндотелия следует ожидать примерно после 3-6-месячного приема ингибиторов АПФ.

4. Диуретики.

Существуют данные, доказывающие, что индапамид, помимо диуретического действия, может оказывать прямое вазодилатирующее влияние за счет своих антиоксидантных свойств. Препарат повышает биодоступность NO, уменьшая его разрушение [20,107].

5. Антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II)

Коррекция эндотелиальной дисфункции на фоне приема антагонистов рецепторов АТП способствует нормализации соотношения между активными и пассивными механизмами микроциркуляции со сдвигом в сторону первых. Факт положительного влияния АРА II на состояние эндотелиальной функции подтверждает динамика уровня фактора Виллебранда в ряде работ [79].

6. Бета - адреноблокаторы.

Воздействовать на дисфункцию эндотелия оказывается возможным и при использовании БАБ. Данные одних исследований относительно селективного β1-адреноблокатора небивалола показывают снижение активности вазоконстриктора ЭТ-1 [56], оказывающее положительное влияние на поврежденный и неповрежденный эндотелий. В других работах описано влияние небиволола на баланс синтаз NO с ограничением активности индуцибельной NO–синтазы и блокадой «лавинообразного» синтеза NO, активацией эндотелиальной изоформы NO–синтазы, в свете чего можно говорить о корригирующем влиянии препарата на выработку NO и, соответственно, улучшении функции эндотелия на фоне его приема [33]. Небивалол, по данным Ошоровой С.Д. и соавторов [56], превосходит препарат из группы ингибиторов АПФ, которые признаны лекарственными средствами с наибольшим влиянием на эндотелиальную дисфункцию.

Таким образом, эндотелий сосудов является единым органом, регулирующим гемодинамику и перфузию соответственно потребностям каждого органа или ткани. Основным механизмом влияния эндотелия является

выделение ряда биологически активных веществ, в первую очередь NO. От адекватного функционирования эндотелиоцитов зависят тонус сосудов (общее сосудистое сопротивление, АД), атромбогенность сосудистой стенки, активность тромбоцитов и свертывающей системы крови, воспалительного, оксидантного процесса, а также структурная сохранность архитектоники сосудистой стенки и проявления атерогенеза.

Очевидно, что нарушение этих регуляторных влияний приводит к изменениям в органах и системах, которые служат патогенетической основой для многих патологических процессов, в том числе церебро - и кардиоваскулярной патологии. Следовательно, уменьшение повреждения, коррекция и поддержание адекватного функционирования эндотелия является одной из наиболее актуальных задач современной патогенетической терапии ИБС.

1.5. Возможности никорандила в лечении больных ишемической болезнью сердца

Механизм действия никорандила основан на сочетании нитратоподобных свойств и способности открывать калиевые каналы. Наличие активной, мобильной нитратной группы и остатка амида никотиновой кислоты определяет два механизма его спазмолитического эффекта на основании объединения свойств органических нитратов и модуляторов калиевых каналов. Нитратоподобный эффект никорандила заключается в увеличении внутриклеточного содержания циклического гуанилмонофосфата и, как следствие, в увеличении продукции эндотелийзависимого фактора релаксации, что приводит к расслаблению гладких мышц кровеносных сосудов, особенно вен. Эти фармакологические эффекты стимулируют периферическую

вазодилатацию, коронарорасширяющее действие и клеточную защиту миокарда при ишемии[136,139,155].

За счет открытия калиевых каналов никорандил вызывает гиперполяризацию клеточной мембраны, что сопровождается усилением выхода ионов калия из определенных мышечных клеток, в частности расположенных в артериях, что приводит к гиперполяризации их мембран и, соответственно, к расслаблению гладких мышц сосудов артерий и артериол [155,172,175].

Экспериментальные данные, результаты клинических исследований зарубежных авторов свидетельствуют не только о высокой антиангинальной эффективности модуляторов калиевых каналов, а также о некоторых преимуществах препаратов данной группы перед другими антиангинальными средствами [13,136,146,167]. Так, например, в отличие от существующих антиангинальных средств нитратной структуры к действию никорандила не выявлено развития толерантности [158,164].

Научные достижения последних лет, учитывающие знание биологических процессов на молекулярном уровне, позволили развить новые подходы к лечению пациентов ИБС. P. W Hochachka еще в 1996г. предположил, что жизнеспособность миокарда в условиях ишемии обеспечивается адаптацией к гипоксии. К наиболее значимым приспособительным реакциям миокарда в ответ на ишемию относятся так называемые «новые ишемические синдромы»: гибернация, оглушенность и прекондиционирование. Физиологический феномен, названный «ишемическим прекондиционированием» (ишемическая предподготовка) привлек к себе внимание со стороны множества ученых. В случае острой ишемии этот механизм может предотвратить развитие ИМ, а если последний все же происходит, ишемическое прекондиционирование обеспечивает меньшие размеры инфаркта, уменьшает вероятность появления аритмии, предохраняет от значительных нарушений функций миокарда левого желудочка, а также уменьшает повреждения миокарда, связанные с реперфузией.

Впервые феномен ишемического прекондиционирования был обнаружен

R. Lange et al. (1984), которые в своем экспериментальном исследовании на животных показали, что снижение образования АТФ после повторных коротких ишемий происходит в меньшей степени, чем в случае однократного эпизода ишемии. Уже в 1986 г. C.E. Murry et al. представили результаты работы, в которой были описаны преимущества коротких эпизодов преходящей ишемии (продолжительностью 5 мин) на миокард, а именно уменьшение размера инфаркта на 25% при последующей окклюзии коронарной артерии сердца собаки продолжительностью 40 мин (по сравнению с отсутствием предварительного проведения 5-минутной ишемии в группе контроля). Для обозначения этого любопытного феномена авторы предложили использовать термин «ишемическое прекондиционирование». Это исследование не только убедительно продемонстрировало реальные преимущества обнаруженного защитного механизма, но и представило популярную впоследствии модель изучения ишемического прекондиционирования.

Эти эффекты продемонстрированы не только в многочисленных экспериментах на животных, но и в реальных клинических исследованиях. В своей статье S.H. Rezkalla и R.A. Kloner [157] публикуют ряд убедительных данных, посвященных изучению ишемического прекондиционирования у человека.

Так, в исследовании TIMI-4 (1995) наличие стенокардии в анамнезе у пациентов с ИМ предопределило меньшие размеры инфаркта, а также более низкую частоту развития таких осложнений, как застойной СН и кардиогенного шока (в 7 раз меньше, чем в контрольной группе; p=0,006).

Интересными представляются клинические данные, указывающие на противоаритмический эффект ишемического прекондиционирования. В исследовании Z.K. Wu et al. (2002) участвовало 86 пациентов, которым проводилось аортокоронарное шунтирование. У тех больных, которым за 3 мин до вмешательства ненадолго пережимали аорту, частота развития желудочковых тахикардий во время вмешательства и на протяжении первых суток после него была меньшей, чем в контрольной группе. Похожие результаты были получены

K.E. Airaksinen и H.V. Huikuri (1997), которые использовали модель проведения ангиопластики коронарных сосудов у человека. Кроме того, по данным P.J. Gheeraert et al. (2001) пациенты, испытывавшие ранее приступы стенокардии, лучше выживали после сердечного приступа, приведшего к остановке сердца, что также указывает на защиту от фатальных аритмий.

Одним из препаратов, который полностью воспроизводит механизм ишемического прекондиционирования, является никорандил [136,146].

Никорандил проявляет определенный кардиопротективный эффект только в случае назначения его перед ишемией; прекондиционирование на фоне реперфузии («посткондиционирование») при использовании активаторов АТФ-зависимых калиевых каналов не происходит. Это, разумеется, серьезно ограничивает их клиническое применение.

Авторы статей [108,157] приводят доказательные данные, которые свидетельствуют о том, что назначение никорандила пациентам острым ИМ непосредственно перед интервенционным вмешательством на коронарных сосудах приводит к улучшению функции левого желудочка, снижает риск кардиальных осложнений. Этот эффект объясняется частично сосудорасширяющими свойствами препарата и, соответственно, улучшением микроциркуляции в миокарде, а частично – стимулированием прекондиционирования.

Например, H. Matsuo et al. (2003) в своем исследовании продемонстрировали, что у пациентов со стенокардией, которым проводилось коронарная транслюминальная ангиопластика, применение никорандила за 5 мин до раздувания баллона обусловливало значительно меньшую степень ишемии, чем в контрольной группе. При этом перфузия миокарда, оцениваемая с помощью компьютерной томографии с использованием одиночной фотонной эмиссии, не отличалась существенно в группах никорандила и плацебо. Это свидетельствует о том, что, по крайней мере, значительная доля благоприятного эффекта никорандила является следствием его прямого действия на ткань миокарда (фармакологическое прекондиционирование), а не только

вазодилатации и улучшения микроциркуляции в миокарде. Кроме того, работы N. Taira (1989), E.K. Iliodromitis et al. (2003), T.-M. Lee et al. (2002) также указывают на то, что применение никорандила перед ангиопластикой оказывает инициирующее действие на прекондиционирование, в том числе у пожилых пациентов.

К сожалению, в исследованиях T. Kawamura et al. (2005) и P. Blanc et al. (2001) не удалось показать преимуществ назначения никорандила перед аортокоронарным шунтированием. Кроме того, крупное мультицентровое исследование J-WIND (2004) не представило доказательств того, что никорандил способен предупредить реперфузионные повреждения миокарда у пациентов с уже развившимся ИМ. Однако исследование M. Kitakaze (2006) показало, что регулярное применение никорандила у больных ИМ достоверно уменьшает риск повторной ишемии [169].

Одним из наиболее крупных исследований, в котором были изучены кардиопротекторные эффекты никорандила у больных ИБС, явилось рандомизированное клиническое исследование IONA (Impact Of Nikorandil in Angina) [169], включавшем 5126 пациентов со стабильной стенокардией и высоким риском неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Пациенты были случайным образом распределены на группы и получали плацебо или никорандил по 10 мг 2 раза/сут. с постепенным повышением дозы через 2 недели до 20 мг 2 раза/сут. Длительность наблюдения составила от 12 до 36 месяцев. У пациентов со стабильной стенокардией никорандил уменьшал как риск смерти от сердечно–сосудистых причин, так и риск ИМ и экстренной госпитализации в связи с ухудшением течения стенокардии на 17–21% (p=0,014). Анализ влияния никорандила на отдельные составляющие первичной конечной точки показал, что препарат достоверно не влиял на смертность и частоту развития ИМ, его действие выразилось в первую очередь во влиянии на частоту госпитализаций.

Влияние никорандила на частоту неблагоприятных событий у пациентов с ИБС оценивалось и в японском исследовании JCAD (Japanese Coronary Artery

Disease) [124]. В него были включены 2558 пациентов с ИБС и явлениями стеноза крупных коронарных артерий не менее 75%. В группу контроля вошло такое же число лиц, не получавших данный препарат. Первичная конечная точка определялась как смерть от любой причины, вторичными конечными точками были кардиальная смерть, фатальный и нефатальный инфаркт миокарда, церебральная и сосудистая смерть, смерть от других причин, все события кардиальные события, застойная сердечная недостаточность, внебольничная остановка дыхания и кровообращения. Среднесуточная дозировка никорандила составила 15 ± 5 мг, средняя длительность наблюдения – 2,7 года.

Полученные данные показали, что в группе никорандила частота событий первичной конечной точки была на 35% ниже. Также достовено снизился риск кардиальной смерти на 56% при сравнении с группой плацебо. Суммарная частота всех зарегистрированных в исследовании событий была на 12% ниже в группе никорандила, различие не достигало статистической достоверности (p = 0,073) [130]. В обсервационном исследовании OACIS (Osaka Acute CoronaryInsufficiency Study) у больных с инфарктом миокарда, перенесших чрескожное коронарное вмешательство, при приеме никорандила смертность от всех причин была ниже в группе никорандила по сравнению с контрольной группой почти на 50% (p = 0,0393). В исследовании участвовали 1846 больных, из них 535 получали никорандил внутрь и 1311 составили контрольную группу. Больные обеих групп не имели статистически значимых различий демографическим и клинико-анамнестическим характеристикам [130].

В 2017 году были опубликованы данные проспективного многоцентрового исследования НИКЕЯ (Марцевич С.Ю. и соавт.), в которое были включеню 590 пациентов, страдающих ИБС со стенокардией I-III ФК. Целью исследования было изучить влияние никорандила на клиническое течение и отдаленные исходы ИБС, а также оценить качество жизни и приверженность к лечению у пациентов со стабильной стенокардией напряжения, получающих стандартную терапию. Никорандил назначался в дозе 20-40 мг в сутки, наблюдение длилось 3 месяца. Результаты продемонстрировали хорошую антиангинальную

эффективность дополнительно назначенного никорандила антиангинального препарата с доказанным благоприятным прогностическим эффектом: снижение числа приступов стенокардии, уменьшение потребности в КДН, увеличение числа пациентов с I ФК стенокардии напряжения и уменьшение — с III ФК, соответственно[51].

Изучена эффективность никорандила для профилактики и купирования приступов у больных со стабильной стенокардией напряжения II-III ФК в дозе 20 мг 3 раза в сутки в сравнении с амлодипином в дозе 10 мг/сутки. Длительность наблюдения составила 3 месяца. (Сизова Ж.М. и соавт., 2010). Авторы делают заключение, что никорандил в дозе 20 мг трижды в сутки приводит у больных ИБС со стенокардией П-Ш ФК к существенному уменьшению количества приступов стенокардии, выраженности ангинозных болей, повышает толерантность к физической нагрузке, улучшает качество жизни пациентов по данным опросника общего здоровья и может применяться, как с целью профилактики приступов стенокардии, так и для их купирования.

Основным побочным эффектом, связанным с назначением никорандила, является головная боль, обусловленная дилатацией мозговых вен (5). Данный эффект объясняется наличием в формуле никорандила активной мобильной нитратной группы. По данным Сизовой Ж.М. и соавторов (2010) у большинства пациентов отмечали нивелирование этого симптома через 1–3 дня регулярного приема препарата либо предупреждали его возникновение путем постепенного повышения дозы препарата.

Полученные данные подтверждаются результатами исследования других авторов (1). Изучены антиангинальная и антиишемическая эффективность никорандила у 32 пациентам со стабильной стенокардией напряжения. Никорандил назначали на фоне постоянного приема атенолола (по 50 мг 2 раза в сутки) или верапамила (ретардная форма) — 240 мг в сутки. По данным «острых» парных фармакодинамических тестов изучаемый препарат оказывал благоприятное влияние на переносимость физической нагрузки: отмечено увеличение толерантности к физической нагрузке (ТФН) при его

дополнительном назначении к терапии атенололом или верапамилом как у больных со стабильной стенокардией напряжения, так и сопутствующей АГ. При включении никорандила в базисную терапию уже в 1-е сутки у пациентов достоверно уменьшилось количество эпизодов ишемии (по данным ХМ ЭКГ) по сравнению с таковым до лечения (с 8,7±1,5 до 4,1±1,2; $p<0,05$ — при комбинации с атенололом; с 8,2 ± 1,7 до 4,3 ±1,3; $p<0,05$ — при комбинации с верапамилом), уменьшилась также суммарная продолжительность ишемии (соответственно с 40,4±6,5 до 18,1±5,9 мин; $p<0,05$; с 36,4±5,7 до 18,2±6,1 мин; $p<0,05$). Выраженный антиишемический эффект имел тенденцию к увеличению и сохранялся как через 2 нед. постоянного применения 20 мг никорандила в качестве монотерапии, так и через 2 мес и 1 год.

В многочисленных клинических, в том числе мультицентровых, исследованиях (Ronald E., 1993), установлено, что суточная доза никорандила 20–40 мг является наиболее эффективной. По данным большинства авторов, превышение вышеуказанных доз не приводит к дальнейшему повышению антиангинального и антигипертензивного действия, но способствует увеличению количества побочных реакций [158,152].

Однако, в представленных работах была изучена антиангинальная эффективность активатора калиевых каналов – никорандила, но при этом не проведено сравнительных исследований с наиболее хорошо изученной группой антиангинальных препаратов – нитратами [150] не изучено влияние никорандила на функцию эндотелия у больных стабильной стенокардией.

Поэтому представляет интерес сравнительное изучение антиангинальной эффективности и безопасности нитропрепаратов и активатора калиевых каналов никорандила у больных стабильной стенокардией по динамике стенокардического синдрома и данным повторных нагрузочных тестов, а также сравнительное влияние нитропрепаратов и активатора калиевых каналов никорандила на функцию эндотелия с помощью метода дуплексного сканирования плечевой артерии.

Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика больных

2.1.1. Характеристика больных ишемической болезнью сердца и проводимой фармакотерапии в амбулаторно-поликлинической практике

С целью анализа потребности и частоты назначения в реальной амбулаторной практике антиангинальных ЛС были проанализированы записи 1206 амбулаторных медицинских карт больных ИБС, наблюдавшихся в поликлинических учреждениях Департамента здравоохранения города Москвы (ГБУЗ г.Москвы «Городская поликлиника №2 ДЗМ») и ФГБУ «Больница с поликлиникой» УД Президента РФ в период с 2010 по 2014 гг.

Анализ амбулаторных медицинских карт проводился с помощью специально разработанной для настоящего исследования карты (табл. 2.1.). Анализировалась и фиксировалась следующая информация о пациенте: возраст, пол, анамнестическая длительность ИБС, наличие/отсутствие стенокардического синдрома (частота приступов стенокардии в неделю), степень тяжести стенокардии (ФК), наличие/отсутствие в анамнезе перенесенного ИМ, наличие/отсутствие в анамнезе рентгеноэндоваскулярного вмешательства (АКШ, стентирование), наличие осложнений (ХСН, нарушения сердечного ритма), проводимая лекарственная терапия, необходимость и частота приема короткодействующих нитратов для купирования приступов стенокардии.

Таблица 2.1.

Карта оценки записей в амбулаторной медицинской карте больных ишемической болезнью сердца

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.			
Безболевая ишемия миокарда			
ИМ в анамнезе			
АКШ/стентирование			
АГ			
Анамнестическая длительность АГ, лет			
ХСН			
Анамнестическая длительность ХСН, лет			
Нарушения сердечного ритма ЖЭС ФП			
Сопутствующие заболевания			
Лекарственная терапия		Междунар./ торговое название ЛС	Продолжительность лечения, мес.
Антиагреганты			
Статины			

Продолжение таблицы2.1.

АРА II		
Ингибиторы АПФ		
Бета - адреноблокаторы		
Антагонисты кальция: дигидропиридиновые недигидропиридиновые		
Диуретические ЛС		
Антикоагулянты		
Нитраты изосорбида динитрат изосорбида -5 -мононитрат		
Никорандил		
Ивабрадин		
Другие ЛС		

Данные 1206 амбулаторных карт (табл.2.2.) показали, что мужчин, болеющих ИБС, было больше, чем женщин (54,0% против 46,0%). Средний возраст пациентов составлял 58,9±7,7 лет. Стенокардия напряжения была представлена преимущественно II (65,4%) и III (31,6%) ФК. Среднее значение частоты приступов стенокардии в неделю и потребности в нитратах у больных (по данным записей 468 абулаторных карт) в было 3,8±1,1 и 4,1±1,6 соответственно. Артериальной гипертензией страдали 1067 (88,5%) больных; средняя длительность АГ составляла 19,4±6,2 года. Также в анамнезе у 496 (41,1%) пациентов был перенесенный ИМ и у 434 (36,0%) пациентов АКШ/стентирование. Безболевая ишемия по данным ХМ ЭКГ обнаружена у 56 (4,6%) больных. У 717 (59,5%) больных по данным медицинских карт выявлены нарушения сердечного ритма: ЖЭС у 372 (30,8%) больных, ФП (постоянная и пароскизмальная форма) – у 345 (28,6%) больных. ХСН со

средней продолжительностью 5,6±4,9 лет диагностирована у 539 (44,7%) пациентов.

Таблица 2.2.

Клиническая характеристика больных ишемической болезнью сердца 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±7,7
Анамнестическая длительность ИБС, лет	12,3±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±1,1 (n=468)
Потребность в короткодействующих нитратах, табл., спрей/нед.	4,1±1,6 (n=468)
Безболевая ишемия миокарда	56 (4,6)
ИМ в анамнезе	496 (41,1)
АКШ/стентирование	434 (36,0)
АГ	1067 (88,5)
Анамнестическая длительность АГ, лет	19,4±6,2
ХСН	539 (44,7)
Анамнестическая длительность ХСН, лет	5,6±1,9
Нарушения сердечного ритма	717 (59,5)
ЖЭС	372 (30,8)
ФП	345 (28,6)

Отдельно собрана информация о проводимой в амбулаторных условиях фармакотерапии больных ИБС. Характер проводимой терапии, согласно данным амбулаторных карт, представлен в табл. 2.3.

Таблица 2.3.

Характер проводимой фармакотерапии больных ишемической болезнью сердца

Группы препаратов	Количество больных, получавших ЛС, абс.(%)	Продолжительность лечения, мес., M±m
Антиагреганты	1184 (98,2)	143,4±35,6
Статины	1056 (87,6)	138,6±36,7
АРА II	348 (28,9)	232,1±58,7
Ингибиторы АПФ	817 (67,7)	157,3±45,3
Бета - адреноблокаторы	936 (77,6)	147,9±37,2
Антагонисты кальция: дигидропиридиновые недигидропиридиновые	 657 (54,5) 101 (8,4)	 102,9±28,8 134,5±32,2
Диуретические ЛС	748 (62,0)	122,5±27,1
Антикоагулянты	85 (7,0)	8,5±1,6
Нитраты: изосорбида динитрат изосорбида-5-мононитрат	 357 (29,6) 248 (20,6)	 14,8±2,5 16,7±3,9
Никорандил	30 (2,5)	26,8±4,9
Ивабрадин	24 (2,0)	13,3±2,1

Данные таблицы демонстрируют, что достаточно часто практические врачи в условиях городской поликлиники применяют нитраты в качестве пролонгированной антиангинальной/антиишемической терапии.

2.1.2. Общая характеристика больных ишемической болезнью сердца, включенных в исследование

Под наблюдением находились 126 больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения II-III ФК.

Характеристика больных ИБС, включенных в исследование, представлена в табл. 2.4.

Таблица 2.4.

Характеристика больных ишемической болезнью сердца, включенных в исследование

Показатель	Значение
Количество больных, абс.(%): мужчины женщины	 72 (57,1) 54 (42,9)
Средний возраст, лет	64,4±8,2
Рост, см	167,1±6,1
Масса тела, кг	87,1±11,4
ИМТ, кг/м^2	31,2±1,96
Количество больных со стенокардией, абс.(%): II ФК III ФК	 87 (69,0) 39 (31,0)
Средний ФК стенокардии	2,25±0,5
Количество больных с ИМ в анамнезе, абс.(%) в т.ч., 1 ИМ в анамнезе 2 ИМ в анамнезе	63 (50,0) 54 (85,7) 9 (14,3)
Количество больных с эндоваскулярным вмешательством в анамнезе, абс.(%)	32(25,4)

Примечания: данные представлены в виде M±m.

Среди больных ИБС, включенных в исследование, было больше мужчин (57,1% против 42,9%). Возраст обследованных больных колебался от 49 до 78 лет, средний возраст составил 64,4±8,2 лет. Верификация ИБС осуществлялась на основании типичной клинической картины заболевания, анамнестических указаний на перенесенный ИМ, результатов функциональных нагрузочных проб, данных ангиографических исследований коронарных сосудов (включая данные компьютерной томографии), ядерной визуализации перфузии миокарда, стресс-ЭхоКГ. Стабильная стенокардия напряжения II ФК зарегистрирована у 87 (69,0%) больных, стенокардия напряжения III ФК - у 39 (31,0%) больных; средний ФК стенокардии составил 2,25±0,5.

Перенесенный ИМ в анамнезе зарегистрирован у 63 (50,0%) больных, при этом 54 (85,7%) больных имели в анамнезе 1 ИМ, а у 9 (14,3%) больных в анамнезе зарегистрировано 2 ИМ. У 32 (25,4%) больных в разное время по поводу ИБС были выполнены эндоваскулярные процедуры: аортокоронарное шунтирование (12 больных) или коронарная ангиопластика (20 больных).

Распространенность отдельных факторов риска ССЗ среди обследованных больных представлена в табл. 2.5.

Отягощенный семейный анамнез (ИМ, внезапная смерть, другие клинические проявления атеросклероза у родственников первой степени родства – у мужчин до 55 лет и у женщин до 65 лет) выявлен у 107 (84,9%) больных.

Ожирение (при значении ИМТ, рассчитанного по индексу Кеттле, более 30 кг/м^2) наблюдалось у 78 (61,9%) пациентов: 60 (76,9%) больных имели I степень ожирения (ИМТ от 30 до 34,9 кг/м^2), 18 (23,1%) больных - II степень ожирения (ИМТ от 35 до 39,9 кг/м^2). Курильщиками были 57 (45.2%) больных, гиперлипидемия (повышение уровня ОХС более 4,5 ммоль/л и/или ХСЛПНП более 1,8 ммоль/л и/или ТГ более 1,7 ммоль/л) выявлена у 65 (51,6%) больных. В результате расспроса и сбора анамнеза установлено, что 80 (63,5%) больных ведут «атерогенный» образ жизни, под которым подразумевается низкая

физическая активность и несоблюдение гиполипидемической диеты. Признаки гипертрофии миокарда левого желудочка (по данным ЭКГ и/или Эхо-КГ) выявлены у 97 (77%) больных. У 25 (19,8%) больных ранее был диагностирован СД2.

Таблица 2.5.

Распространенность отдельных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди обследованных больных

Факторы риска	Количество пациентов, абс.(%)
Артериальная гипертония в т.ч., 1 степень 2 степень	112(88,9) 37 (33,0) 75 (67,0)
Отягощенный семейный анамнез	107 (84,9)
Ожирение	78 (61,9)
Курение	57 (45,2)
Гиперлипидемия	65 (51,6)
«Атерогенный образ жизни»	80 (63,5)
Гипертрофия миокарда левого желудочка	97(77,0)
Сахарный диабет 2 типа	25 (19,8)

Сопутствующая АГ 1-2 степени (по классификации РМОАГ, 2013г.) диагностирована у 112 (88,9%) пациентов, в том числе АГ 1 степени у 37 (33%) больных, АГ 2 степени – у 75 (67%) больных. Нарушения сердечного ритма в виде экстрасистолии (по данным ЭКГ или холтеровского мониторирования ЭКГ) отмечены у 52 (41,3%) больных: у 39 больных - суправентрикулярная, у 15 – желудочковая. В качестве сопутствующих заболеваний выявлены: хроническая обструктивная болезнь легких у 40 (31,7%) больных, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у 10 (7,9%) больных, язвенная болезнь вне обострения у 18 (14,3%) больных, атеросклероз сосудов нижних конечностей у 15 (11,9%),

остеохондроз позвоночника у 63 (50%), подагра у 5 (4%), а бронхиальная астма у 3 (2,4%) пациентов (табл.2.6.).

Таблица 2.6.

Распространенность сопутствующих заболеваний у обследованных больных

Сопутствующие заболевания	Количество пациентов, абс.(%)
Нарушения ритма сердца	52 (41,3)
ХОБЛ	40 (31,7)
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	10 (7,9)
Атеросклероз сосудов нижних конечностей	15 (11,9)
Язвенная болезнь желудка или 12-ти перстной кишки	18 (14,3)
Остеохондроз позвоночника	63 (50,0)
Подагра	5 (4,0)
Бронхиальная астма	3 (2,4)

Далее мы более подробно остановимся на характеристике групп больных ИБС со стабильной стенокардией II-III ФК, получавших терапию никорандилом, ИСДН или И5МН.

Пациенты были произвольно разделены на три группы: 1 группа никорандила (n=43), 2 группа ИСДН (n=41) и 3 группа И5МН (n=42). Характеристика указанных групп представлена в табл. 2.7.

Таблица 2.7.

Характеристика групп больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией II-III ФК, получавших никорандил, изосорбида динитрат и изосорбида-5-мононитрат

Показатели	1 группа (n = 43)	2 группа (n = 41)	3 группа (n=42)
Возраст, годы	64,5±8,8	64,4±9,5	64,2±7,7

Продолжение таблицы 2.7.

Пол, n (%) мужчины женщины	 25 (58,1) 18 (41,9)	 23 (56,1) 18 (43,9)	 24 (57,1) 18 (42,9)
Рост, см	167,0±9,4	166,6±7,0	167,8±8,8
Масса тела, кг	87,4±9,5	87,1±11,2	86,5±11,4
ИМТ, кг/м^2	31,3±1,34	31,1±1,21	30,8±1,56
Длительность ИБС, лет	15,3±5,3	14,7±4,2	16,5±5,8
ФК стенокардии	2,4 ±0,6	2,2±0,4	2,2±0,5
ИМ в анамнезе,абс.(%)	21 (48,8)	20 (48,8)	22 (52,4)
САД, мм рт. ст.	143,5±9,3	145,2±11,5	146,6±12,4
ДАД, мм рт. ст.	87,4±5,7	85,4±7,3	88,5±5,4
ЧСС, уд/мин	69,3±9,2	67,5±6,4	70,2±8,7

По основным демографическим и клинико-анамнестическим показателям группы больных ИБС со стабильной стенокардией II-III ФК, получавших никорандил, ИСДН или И5МН, были сопоставимы.

2.1.3. Характеристика больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа, включенных в исследование

Анализ всех включенных в настоящее исследование пациентов показал, что 25 больных (19,8%) страдали СД2. Это значительная часть пациентов, которые, помимо ИБС, имеют еще одно заболевание, существенно увеличивающее риск сердечно-сосудистых осложнений. По этой причине был проведен сравнительный анализ пациентов с наличием или отсутствием СД2 относительно характера клинических проявлений ИБС, особенностей функции эндотелия и возможностей фармакологической коррекции выявленных

нарушений.

Сравнительная характеристика больных стабильной стенокардией напряжения с наличием или отсутствием СД2, включенных в исследование, представлена в табл.2.8.

Таблица 2.8.

Характеристика больных ишемической болезнью со стабильной стенокардией II-III ФК с наличием или отсутствием сахарного диабета 2 типа, включенных в исследование

Показатель	СД2«+» n=25	СД2«-» n=101
Количество больных, абс.(%):		
мужчины	11 (44,0)	61(60,4)*
женщины	14 (56,0)	40(39,6)*
Средний возраст, лет	54,1±7,8	59,8±10,5
ИМТ, кг/м^2	32,4±3.1	30,6±3,2
Длительность СД, мес.	128,7±29,9	-
Уровень гликемии натощак, ммоль/л	6,9±0,9	5,6±0,8*
Гликозилированный гемоглобин,%	7,1±0,8	5,5±0,6*
ФК стенокардии, абс.(%):		
2 ФК	15 (60,0)	72 (71,3)
3 ФК	10 (40,0)	29 (28,7)*
Средний ФК стенокардии	2,3±0,5	2,1±0,2
Количество больных с ИМ в анамнезе, абс.(%)	9 (36,0)	54 (53,5)*
в т.ч., 1ИМ в анамнезе	6 (66,7)	48 (88,9)*
2ИМ в анамнезе	3 (33,3)	6 (11,1)*
Артериальная гипертония, абс.(%)	23 (92,0)	89 (88,1)
в т.ч., 1 степень	10 (43,5)	27 (30,3)
2 степень	13 (56,5)	62 (69,7)

Примечания: СД2«+» - группа больных стабильной стенокардией с

наличием СД2, СД2«-» - группа больных стабильной стенокардией с отсутствием СД2; *-p<0,05 - достоверность различий между группами больных СД2«+» и СД2«-».

Количество пациентов мужского и женского пола в группе больных без сопутствующего СД2 было достоверно большим, однако внутри групп распределение по гендерному признаку было диаметрально противоположным. Так в группе больных СД2«+» было значительно больше женщин, чем мужчин (56,0% против 44,0%), тогда как в группе СД2«-» преобладали мужчины (60,4% и 39,6%). Пациенты в группе СД2«+» были моложе, однако без достоверной разницы по показателю среднего возраста (54,1±7,8 против 59,8±10,5 лет).

Показатель ИМТ в группе больных с наличием СД2 составил 32,4±3,1 кг/м^2, что превышало этот показатель в группе больных без СД2 (30,6±3,2 кг/м^2) без статистической достоверности. Длительность СД2 составила 128,7±29,9 месяцев. Группы больных стабильной стенокардией с наличием или отсутствием СД2 достоверно различались по уровням глюкозы натощак (6,9±0,9 ммоль/л против 5,6±0,8 ммоль/л, p<0,05) и гликозилированного гемоглобина (7,1±0,8% против 5,5±0,6%, p<0,05).

Стабильная стенокардия напряжения II ФК диагностирована у большего количества больных как с наличием, так и с отсутствием СД2 (60% и 71,3%, соответственно). Однако средний ФК стенокардии был недостоверно выше в группе больных с наличием СД2 (2,3±0,5 против 2,1±0,2), что объяснялось достоверно большим количеством больных III ФК стенокардии в этой группе пациентов (40,0% больных в группе СД2«+» против 28,7% в группе СД2«-»).

Перенесенный ИМ в анамнезе достоверно чаще регистрировался в группе больных без СД2 (53,5% против 36,0%, p<0,05). Однако, в группе больных с наличием СД2 чаще выявлялись пациенты с повторным ИМ в анамнезе, чем в группе больных без СД2 (33,3% против 11,1%, p<0,05).

Сопутствующая АГ выявлена у значительной части больных обеих групп с некоторым преобладанием в группе больных с СД2 (92,0% и 88,1%) без

достоверных различий между группами. Также не выявлено достоверных различий между группами больных с наличием или отсутствием СД2 в отношении распределения больных по степени АГ: в обеих группах больных чаще выявлялась АГ 2 степени.

Все больные стабильной стенокардией напряжения и СД2, включенные в исследование находились на постоянной подобранной ранее сахароснижающей терапии. Характеристика гипогликемической терапии больных с наличием СД2 представлена в табл.2,9.

Таблица 2.9.

Гипогликемическая терапия, получаемая больными ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа, включенными в исследование

Класс препарата	Количество пациентов, абс. (%)
Бигуаниды	25 (100)
Препараты сульфанилмочевины неселективные селективные	16 (64,0) 9 (56,3) 7 (43,7)
Ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (иДПП-4)	6 (24,0)
Ингибиторы Na-глюкозного контранспортера 2 типа	3 (12,0)
Агонисты рецепторов к глюкагоноподобному пептиду (аГПП-1)	1 (4,0)

2.2. Характеристика примененных препаратов и методика лечения

2.2.1. Характеристика препаратов и тактика их применения

Все пациенты до включения в исследование уже принимали назначенную им ранее традиционную терапию (бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция, антиагреганты, статины и др.), кроме нитропрепаратов или никорандила. Однако на фоне проводимого лечения пациенты нуждались в дополнительном антиангинальном и антиишемическом действии. В качестве антиангинальной и антиишемической терапии больным назначался либо активатор калиевых каналов никорандил, либо традиционные нитропрепараты - ИСДН или И5МН, в зависимости от той группы, в которую пациент был распределен.

Никорандил – пиридин-3-[N-(2-нитроксиэтил)] карбоксамид - принципиально новое антиангинальное лекарственное средство, действие которого основано на сочетании нитратоподобных свойств и способности открывать калиевые каналы. Кординик является аналогом никорандила в нашей стране. В настоящее время препарат под различными торговыми названиями выпускают в Японии, Франции, Германии, Италии и ряде других зарубежных стран. Препарат относится к новому классу противоишемических, антиангинальных и гипотензивных препаратов – активаторы (или открыватели) калиевых каналов. Обладает антиангинальным действием, которое основывается на сочетании нитратоподобных свойств и способности открывать калиевые каналы. За счет открытия калиевых каналов никорандил вызывает гиперполяризацию клеточной мембраны, а нитратоподобный эффект заключается в увеличении внутриклеточного содержания циклического гуанилмонофосфата. Эти фармакологические эффекты приводят к расслаблению гладкомышечных клеток и клеточной защите миокарда при ишемии.

Гемодинамические эффекты выражаются в сбалансированном снижении пред- и постнагрузки (в отличие от нитратов и антагонистов кальция, которые действуют, главным образом, на пред- или постнагрузку соответственно). С учетом селективной вазодилятации коронарных артерий в итоге нагрузка на ишемизированный миокард оказывается минимальной. Никорандил не влияет на сократимость миокарда, практически не изменяет ЧСС. Никорандил снижает системное АД менее, чем на 10%, оказывает благотворное влияние на мозговое кровообращение у больных с церебральным инфарктом. Фармакокинетика. Препарат быстро и полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта, достигая пиковой концентрации в плазме через 0,5-1 час. Он не подвержен интенсивному метаболизму в печени и имеет период полувыведения 50 мин. Выводится в основном почками. Фармакокинетические показатели мало зависят от возраста больного, наличия сопутствующей патологии печени или почек, назначения сопутствующей терапии.

Никорандил («Кордник», производитель ООО «ПИК-ФАРМА», Москва) зарегистрирован в таблетках по 10 и 20 мг. Никорандил назначали в начальной дозе 10 мг 2 раза в день, при необходимости доза корректировалась до 20 мг 2 раза в день.

Больным 2-ой группы был назначен препарат из группы нитратов - ИСДН (Кардикет, «Schwarz Pharma AG», Германия). Начальная доза составляла 20 мг 2 раза в день, при необходимости дозу увеличивали до 40 мг 2 раза в день.

Третья группа пациентов принимала также препарат из группы нитратов - И5МН (Моночинкве, производитель «Берлин-Хеми АГ Глиникер Вег», Германия) в дозе 50 мг однократно в сутки, при необходимости дозу увеличивали до 40 мг два раза в сутки

Первый прием лекарств осуществлялся в присутствии врача для оценки возможных побочный реакций и первичного гемодинамического эффекта, который косвенно указывает на эффективность однократной дозы препарата.

При подборе индивидуальных терапевтических доз ориентировались на выраженность и частоту приступов стенокардии, анамнестические данные,

исходный уровень АД и первичный гемодинамический эффект, а именно, степень снижения САД после первого приема препарата в острой лекарственной пробе (ОЛП). Регистрация гемодинамических параметров осуществлялась до приема препарата и через каждые 30 минут в течение 2 часов. Доза считалась адекватной при снижении САД на высоте действия препарата, т.е. через 0,5-1 ч после приема Никорандила, через 1-1,5 ч после приема ИСДН и И5МН. В дальнейшем каждый пациент в течение 24 недель принимал установленную индивидуальную эффективную дозу, коррекция которой производилась через 12 недель лечения в том случае, если антиангинальный эффект был, по мнению больного и врача, недостаточным. Режим приема препаратов оставался неизменным в течение всего периода наблюдения. Дозы и кратность приема никорандила, ИСДН и И5МН представлены в табл. 2.10.

Таблица 2.10.

Индивидуальные разовые и суточные дозы никорандила, изосорбида динитрата и изорбида-5-мононитрата

Разовая доза препарата, мг	Суточная доза препарата, мг	Кратность приема препаратов	Количество пациентов
Никорандил			
10	20	2	25
20	40	2	18
ИСДН			
20	40	2	31
40	80	2	10
И5МН			
50	50	1	29
40	80	2	13

Больные получали также базовую терапию по поводу ИБС и сопутствующей АГ, данные о которой приведены в табл. 2.11.

Таблица 2.11.

Базовая терапия, получаемая больными в группах никорандила, изосорбида динитрата и изосорбида-5-мононитрата

Класс препарата	1 группа (n=43), абс. (%)	2 группа (n=41), абс. (%)	3 группа (n=42), абс. (%)
Бета - адреноблокаторы	42 (97,7)	40 (97,6)	40 (95,2)
Ингибиторы АПФ	34 (79,1)	31 (75,6)	35 (83,3)
Статины	36 (83,7)	36 (87,8)	34 (81,0%)
Антиагреганты	40 (93,0)	39 (95,1)	37 (88,0)
Антагонисты кальция дигидропиридиновые недигидропиридиновые	 21 (48,8) 1 (2,3)	 19 (46,3) 1 (2,4)	 17 (40,5) 2 (4,8)
Миокардиальные цитопротекторы	10 (23,3)	12 (29,3)	9 (21,4)

Бета-адреноблокаторы (бисопролол 1,25-10 мг/сут, метопролола тартрат 50-100 мг/сут) получали 122 (96,8%) больных; ингибиторы АПФ (периндоприл 2,5-10мг/сут, эналаприл 10-40 мг/сут, фозиноприл 10-40 мг/сут) получали100 (79,4%) больных; статины (аторвастатин 10-20 мг/сут, розувостатин 5-20 мг/сут) – 106 (84,1%) больных; антиагреганты в виде «защищенной» ацетилсалициловой кислоты (тромбо АСС 50-100 мг/сут, кардиомагнил 75-150 мг/сут) также получали 116 (92,1%) пациентов (имеющие в анамнезе ЯБ пациенты принимали омепрозол 20 мг на ночь).

Кроме того, 57 (45,2%) больных получали дигидропиридиновые антагонисты кальция (амлодипин 5-10 мг/сут или фелодипин 2,5-5 мг/сут) и 4 (3,2%) пациента - недигидропиридиновые антагонисты кальция (верапамил 240-320 мг/сут); миокардиальные цитопротекторы (триметазидин 60 мг/сут) принимал 31 (24,6%) больной. Достоверных различий между группами по характеру базовой терапии не наблюдалось. Во время приема исследуемых препаратов не назначались новые лекарственные препараты и другие виды

лечения, не применявшиеся в начале терапии; дозы сопутствующих препаратов оставались неизменными на протяжении всего исследования.

2.2.2. Методы оценки безопасности и переносимости терапии никорандилом, изосорбида динитратом и изосорбида-5-мононитратом

Для оценки безопасности и переносимости лечения данными препаратами использовались:

-опрос и осмотр больных при каждом контрольном исследовании (для выявления нежелательных побочных эффектов от проводимой терапии);

-клинические анализы крови и мочи до лечения и по окончании терапии;

-исследование биохимических показателей крови (глюкоза, креатинин, печеночные трансаминазы, мочевая кислота, щелочная фосфатаза, электролиты) до лечения и по окончании терапии.

Опрос и клинический осмотр больных осуществлялся при каждом контрольном исследовании. Все лабораторные исследования проводились в период с 08.00 до 10.00 часов утра натощак.

Переносимость лечения оценивалась на основании расспроса и собственных жалоб больного. Регистрировался характер побочного действия, степень его выраженности и время возникновения от момента начала активного лечения.

Окончательная оценка переносимости проводилась по следующим критериям:

- “очень хорошая” – при отсутствии побочных эффектов;
- “хорошая” - не резко выраженные побочные эффекты, не требующие коррекции дозы или использования дополнительных лекарственных средств;
- “удовлетворительная” - побочные эффекты, проходящие после коррекции дозы или использования дополнительных лекарств или мероприятий;

- “неудовлетворительная” – тяжелые побочные эффекты, требующие отмены препарата.

В исследование не включались больные, у которых в течение 1-й недели терапии отмечались явления непереносимости ИСДН, никорандила или И5МН (выраженная головная боль, склонность к гипотонии). Больные, прекратившие участие в исследовании досрочно, в результате причин, не связанных с лечением, также не включались в окончательный анализ результатов исследования.

2.2.3. Дизайн исследования

Дизайн исследования состоял из трех этапов. План-схема дизайна исследования представлен на рис.2.1.

Первый этап был представлен анализом медицинских амбулаторных карт больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения. Целью этого этапа являлся анамнестически-демографический анализ больных и анализ проводимой фармакотерапии.

На втором этапе исследования были отобраны пациенты, нуждавшиеся в проведении антиангинальной терапии, которые не получали стандартной терапии нитратами или никорандилом. Эти пациенты были оценены по критериям включения/исключения в исследование. Пациенты, соответствовавшие критериям и подписавшие информированное согласие, перешли в III этап исследования.

На третьем этапе пациенты были произвольным образом распределены в 3 группы лечения никорандилом, ИСДН или И5МН для проведения сравнительной оценки данной фармакотерапии. Третий этап лечения был условно разделен на 2 подэтапа. Первый подэтап длительностью 7 дней включал опрос больных, сбор анамнеза, физикальный осмотр, клиническое обследование. В этот контрольный 7-дневный период, без приема активатора калиевых каналов

и нитропрепаратов, осуществлялся подсчет приступов стенокардии и потребность в сублингвальном приеме НГ. Второй подэтап длительностью 24 недели предусматривал терапию никорандилом, изосорбида динитратом или изосорбида-5 мононитратом.

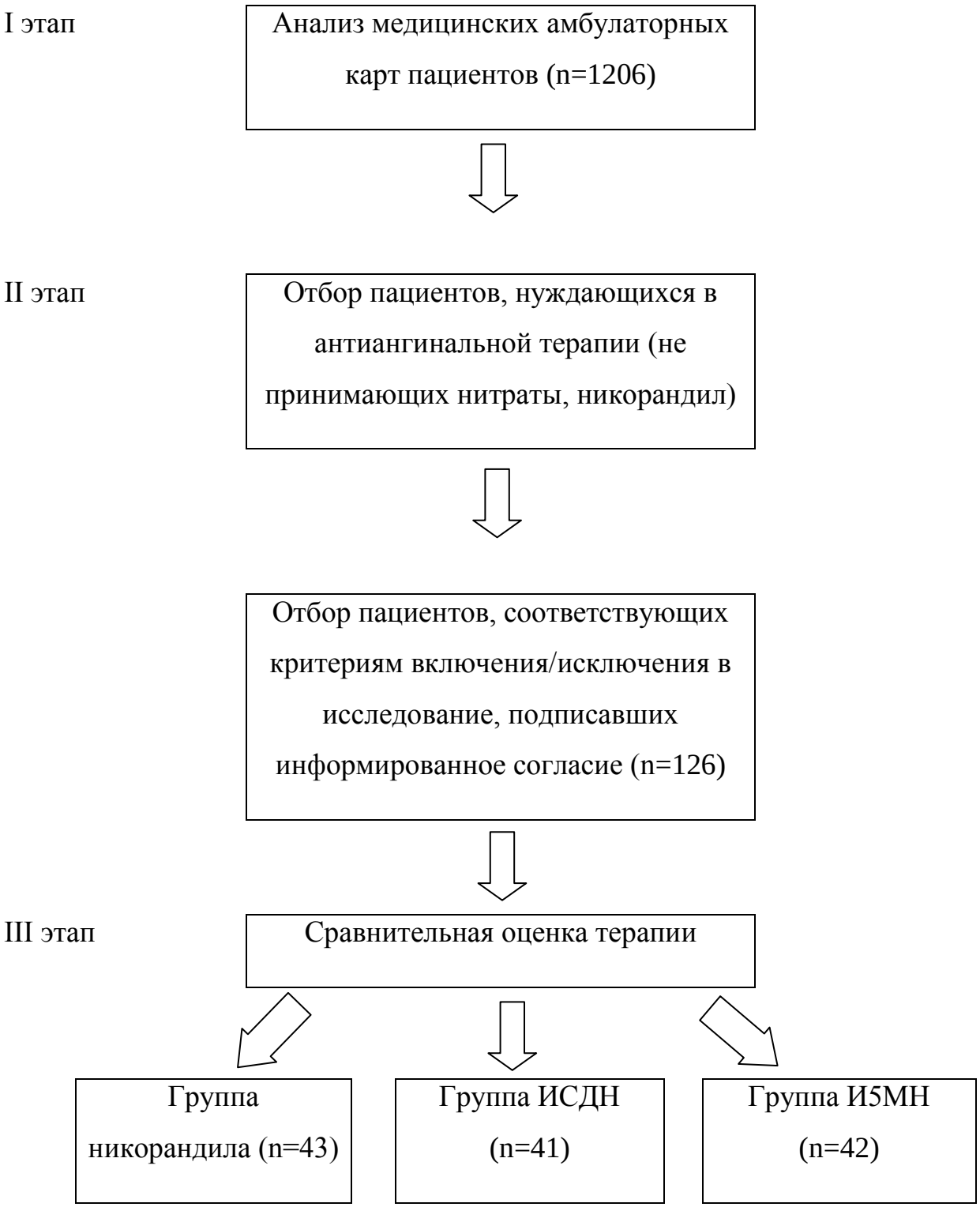


Рис. 2.1. План-схема дизайна проведенного исследования

Расписание выполнения процедур, лабораторных и инструментальных методов исследования в течение III этапа исследования представлены в табл. 2.12.

Таблица 2.12.

Расписание выполнения процедур, лабораторных и инструментальных методов исследования в течение III этапа исследования

Процедуры, лабораторные и инструментальные методы исследования	Визиты			
	1 (-7 дн.)	2 (0 нед)	3 (12нед)	4 (24нед)
Информированное согласие	+			
Оценка соответствия критериям включения/исключения	+	+		
Сбор анамнеза	+			
Измерение ЧСС, АД	+	+	+	+
Анализ крови общий, биохимический, анализ мочи		+		+
ЭКГ	+	+	+	+
ХМ ЭКГ		+	+	+
ПДФН	+	+	+	+
Проба с РГ и допплерометрия ПА	+			+
Опросники GHQ, SAQ	+			+
Оценка переносимости (безопасности) терапии			+	+
Выдача препарата		+	+	

В исследовании участвовали пациенты, соответствующие следующим ***критериям включения:***

1. Мужчины и женщины в возрасте старше 18 лет, страдающие ИБС.

2. Стабильная стенокардия напряжения II-III ФК в течение 3-х и более месяцев до начала исследования, определяющаяся по появлению типичной или нетипичной ангинозной боли при физической нагрузке, длящейся несколько минут и исчезающей после прекращения физической активности и/или после приема нитратов короткого действия.
3. Отсутствие приступов стенокардии в покое.
4. Клиническая стабильность: в течение 1 месяца до включения в исследование нет выраженных изменений в частоте и тяжести приступов, переносимости нагрузки, потреблении нитратов.
5. Письменное информированное согласие больного на участие в исследовании.

Критериями исключения из исследования являлись:

1. Недавний острый инфаркт миокарда, аортокоронарное шунтирование (менее, чем за 3 месяца до включения) или коронарная ангиопластика (менее, чем за 6 месяцев до включения).
2. Тесты с таллием или стресс-эхокардиография, проведенные более чем за 2 года до включения.
3. Нестабильная стенокардия, стенокардия Принцметалла или микроваскулярная стенокардия.
4. Установленное значительное поражение (сужение) главного ствола левой коронарной артерии, которое не было шунтировано или механически расширено.
5. Невозможность пациентом выполнения теста с физической нагрузкой:
   - наличие неврологической, ортопедической патологии или поражения периферических сосудов;
   - наличие противопоказаний (например, выраженные нарушения сердечного ритма или проводимости)
6. Клинически значимые некоронарогенные заболевания сердца (врожденные пороки, перикардит, ревмокардит, неишемическая кардиомиопатия).
7. Сердечная недостаточность III или IV ФК по NYHA.
8. Артериальная гипотензия (АД ниже 90/60 мм рт. ст.).

9. Неконтролируемая артериальная гипертензия (САД в покое >180 мм рт.ст. и/или ДАД в покое >100 мм рт.ст.).
10. Фибрилляция, трепетание предсердий, искусственный водитель ритма или имплантированный кардиовертер - дефибриллятор.
11. Пациенты, имеющие изменения ЭКГ, которые затрудняют интерпретацию результатов ВЭМ: синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, гипертрофия левого желудочка (индекс Соколова >45 мм по сумме наибольшего зубца S в отведениях V1 или V2 и наибольшего зубца R в отведениях V5 или V6) или полная блокада левой ножки пучка Гиса.
12. Поражение печени (АЛТ или АСТ в 3 раза превышающие верхнюю границу нормальных значений)
13. Клинически значимое нарушение функции почек со снижением СКФ<25 мл/мин/1,73 $м^2$.
14. Электролитные расстройства (например, содержание калия в плазме крови <3,5 ммоль/л или >5,0 ммоль/л).
15. Анемия (гемоглобин <100 г/л).
16. Заболевания щитовидной железы (за исключением стабильно протекающих или контролируемых приемом L-тироксина как минимум в течение 3-х месяцев).
17. Лечение амиодароном менее чем за 3 месяца до отбора.
18. Атривентрикулярная блокада 2-й и 3-й степени.
19. Активный острый миокардит или перикардит.
20. Брадикардия в покое (ЧСС <50 ударов в минуту) или синдром слабости синусового узла.
21. Тяжелые заболевания, которые, по мнению исследователя, могут помешать исследованию.
22. Известное носительство HBs антигена, антител к вирусу ВИЧ или гепатита С.

23. Наличие в анамнезе тяжелых психических заболеваний или нарушений поведения, которые могут, по мнению исследователя, препятствовать проведению исследовании.
24. Наличие в анамнезе тяжелых аллергических реакций на медикаменты
25. Отсутствие информированного согласия.
26. Пациенты, которые не будут способны к сотрудничеству и соблюдению требований исследования.
27. Участие в других исследованиях одновременно или менее чем за 60 дней до визита предварительного отбора.
28. Женщины детородного возраста, не использующие двойную контрацепцию

2.3. Методы контроля эффективности проводимой терапии

2.3.1. Клинические методы

2.3.1.1. Оценка динамики клинических проявлений заболевания

Из клинических методов исследования использовали сбор анамнеза, опрос пациента с субъективной оценкой стенокардии (наличие ангинозных болей, количество приступов в неделю, количество принимаемых таблеток НГ в неделю, оценка ФК стенокардии), выявление факторов сердечно-сосудистого риска; физикальный осмотр больных, включающий аускультацию сердца с определением ЧСС, измерение АД методом Короткова, аускультацию легких, перкуссию и пальпацию печени, измерение роста, веса, расчет индекса массы тела.

2.3.1.2. Оценка биоэлектрической активности сердца

Оценку биоэлектрической активности сердца проводили по итогам электрокардиографического исследования. В качестве основных параметров биоэлектрической активности использовали продолжительность следующих интервалов: PQ, QRS, QT, а также наличие или отсутствие изменений комплекса QRS, анализ динамики сегмента ST. Регистрация ЭКГ осуществляли в трех стандартных отведениях, трех усиленных и шести стандартных грудных отведениях на аппарате электрокардиограф трехканальный «Альтон» (Россия) в положении больных лежа на спине после 5 минут отдыха.

2.3.1.3. Холтеровское мониторирование ЭКГ

Для оценки сердечной деятельности в течение суток применялся метод холтеровского мониторирования ЭКГ. Исследование осуществлялось с помощью 12 –ти канального регистратора - «Крадиотехника – 04 – 8м (Россия). Прежде всего, пациенту одевался сам аппарат, который крепился ремешком на плече, а одноразовые пластырные электроды в виде дисков прикреплялись к грудной клетке. Эти электроды принимают электрические сигналы от сердца, которые по тонкому проводку передаются в сам аппарат, где они и записываются на диск.

Кроме того, самому больному рекомендовалось вести дневник его физической активности и симптомов заболевания, которые проявляются при его ежедневной активности, а также фиксировать время, когда отмечались проявления заболевания. Следовало записывать все то, что пациент делал в течение исследования: физические упражнения, подъем по лестнице, прием пищи, посещение туалета, сон, эмоциональный стресс или прием лекарственных препаратов. Также необходимо было обязательно записывать любые симптомы: головокружение, головная боль, боль в груди, ощущение сердцебиения и т.п.

Проведение холтеровского мониторирования ЭКГ позволило осуществить: суточную регистрацию деятельности сердца в условиях естественной активности больного; воспроизведение и анализ ЭКГ; обработку и интерпретацию результатов, в том числе и сравнение результатов до начала медикаментозной терапии и после ее проведения (оценить частоту возникновения болевой и безболевой ишемии до начала лечения никорандилом, ИСДН и И5МН и после) .

Исследование больных проводилось до начала терапии, после 12-ти недель и при последнем визите пациента.

2.3.1.4. Тест с дозированной физической нагрузкой на велоэргометре

Тест с дозированной физической нагрузкой (велоэргометрия – ВЭМ) проводили в фиксированное время, не ранее чем через 2 часа после приема легкого завтрака, в сидячем положении больного на велоэргометре фирмы «GE CardioSoft» (США). ЭКГ регистрировали в 12-ти отведениях. Пробу проводили методом непрерывной, ступенеобразно возрастающей нагрузки. Начальная мощность нагрузки составляла 30 Вт (I ступень). Мощность нагрузки повышалась на 30 Вт каждые 3 минуты, составляя 60 на II, 90 на III и 120 Вт – на IV ступенях. Проба осуществлялась под непрерывным контролем ЭКГ в 6-ти грудных отведениях V_1-V_2. Исходно записывалась ЭКГ в 12-ти стандартных отведениях, аналогичная запись проводилась в конце каждой ступени, при пороговой нагрузке и на 3-ей, 5-ой и 7-ой минутах восстановительного периода.

Проба считалась положительной при появлении горизонтальной или косонисходящей депрессии сегмента ST на 1 мм и более, отстоящей на 80 мс от точки J с одновременным появления ангинозного приступа, либо при депрессиях сегмента ST>1,5 мм при отсутствии ангинозной боли, если они возникали после 3 минут пробы.

Критериями прекращения ВЭМ пробы помимо положительного результата, были: достижение субмаксимальной ЧСС (при 75% уровне

потребления кислорода во время физической нагрузки), которая определялась по таблице Shepard S. (1969 г.), появление угрожающих нарушений ритма и проводимости, повышение САД более 220 мм рт.ст. и/или ДАД более 110 мм рт.ст., появление неврологической симптоматики, выраженной одышки, отказа больного от выполнения пробы.

Основным показателем оценки теста было время до появления депрессии ST на 1 мм (в сек) или время до развития умеренного приступа стенокардии, типичного для каждого больного (в сек).

Также оценивалась последняя выполненная ступень. При продолжении нагрузки 2 минуты и более считалась выполненной вся ступень. Если время последней выполненной ступени составляло менее 2 минут, учитывалась предыдущая ступень.

ВЭМ проба проводилась до начала активного лечения и при каждом визите больного (через 12 недель и 24 недели) после начала терапии.

2.3.1.5. Допплерометрия плечевой артерии в условиях пробы с реактивной гиперемией и нитроглицерином

За 3 дня до проведения первого допплерометрического исследования отменялись все вазодилататоры, кроме сублингвальных нитратов. Повторные исследования проводились при каждом визите пациента (через 12 и 24 недели лечения). За 3 дня до проведения повторного исследования также отменялись другие вазодилататоры, кроме никорандила, ИСДН и И5МН.

Протокол исследования

Исследование выполняли после 15–минутного пребывания пациента в состоянии покоя в горизонтальном положении на спине, при условии колебания температуры в комнате в пределах 20 – 26 градусов Цельсия. Артериальное давление измеряли на левой руке по методу Короткова каждые 2 минуты. Изменения диаметра плечевой артерии (ДПА) оценивали с помощью линейного

датчика 7 МГц с фазированной решеткой УЗ – системы «Logis – 400» (США). Датчик располагался в продольном направлении на фиксированном участке правой руки. Плечевая артерия лоцировалась в продольном сечении на 5 – 10 см выше локтевого сгиба, изображение синхронизировалось с зубцом R ЭКГ. Измерение проводили в нескольких последовательных циклах в фазу диастолы. Визуализация осуществлялась в режиме «cineloop» (кинопетля). ДПА определяли, как расстояние между проксимальным и дистальным по отношению к датчику сигналами. Центр артерий идентифицировался при четком УЗ – изображении переднего и заднего интимальных слоев. УЗ - датчик удерживался в определенной позиции на протяжении всего периода сканирования. Позиция датчика по отношению к переднелоктевой ямке и месту бифуркации плечевой артерии (в см) регистрировалась в протоколе исследования и не изменялась при последующих исследованиях в динамике. Зона фокуса изображения была ориентирована на глубину передней стенки правой плечевой артерии со стороны ее просвета. Для измерения ДПА идентифицировалась наиболее четко лоцированная секция артерии в В – режиме, после которого в М – режиме курсор устанавливался на эту позицию в правых углах артериального просвета. В исходном состоянии производилось измерение ДПА. Для получения увеличенного кровотока вокруг плеча накладывали манжету сфигмоманометра дистальнее по отношению к месту лоцирования артериального сегмента и накачивали ее до давления на 50 мм рт. ст. превышающего САД. Время окклюзии артерии 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 допплеровского 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.

2.3.2. Методы оценки качества жизни

2.3.2.1. Заполнение опросника общего здоровья (General Health Questionnaire, GHQ)

Для анализа влияния проводимой терапии на качество жизни пациентов использовался Опросник общего здоровья (General Health Questionnaire, GHQ-28) – опросник личности, который предназначен для диагностики психологического благополучия, эмоциональной стабильности. Создан Д. Голдбергом и П. Вильямсом в 1979 г. Опросник GHQ-28 включает 4 шкалы: соматические симптомы, тревогу и бессонницу, социальную дисфункцию и депрессию. Больные заполняли опросник дважды в ходе исследования: до начала терапии никорандилом, ИСДН и И5МН и по ее окончании.

2.3.2.2. Заполнение Сиэттлского опросника для стенокардии (SAQ)

Опросник SAQ (The Seattle Angina Questionnaire) позволяет оценивать качество жизни пациентов с ИБС. Он позволяет определить, каким образом на больного влияют такие факторы, как ФК стенокардии, возраст пациента и т.д. Опросник SAQ был представлен Spertus et al. в 1992г. Качество жизни по всем 5 шкалам опросника SAQ измеряют в процентах: чем больше значение, тем выше

качество жизни. Опросники заполнялись всеми пациентами до начала активного лечения и по окончании терапии.

2.3.3. Оценка эффективности терапии никорандилом, изосорбида динитратом и изосорбида-5-мононитратом

Эффективность препаратов оценивали по динамике клинических проявлений заболевания (количеству приступов стенокардии, их тяжести и продолжительности, потребности в сублингвальном приеме НГ, а также по динамике толерантности к повседневным физическим нагрузкам).

Антиангинальный эффект заключается в улучшении общего самочувствия больных, повышении переносимости повседневных физических нагрузок, снижении интенсивности стенокардии до предвестников болевого синдрома, уменьшении количества приступов стенокардии, потребности в НГ или отказе от него.

Динамика симптоматического статуса отражалась в изменении ФК стенокардии. Рассчитывался средний ФК стенокардии до и через 24 недели лечения. По изменению данного параметра судили о динамике клинического статуса больных по группам на фоне длительного лечения никорандилом, ИСДН и И5МН. Проводился сравнительный анализ динамики среднего ФК стенокардии у больных, длительно принимающих нитропрепараты и у больных, длительно принимающих активаторы калиевых каналов.

Оценка инструментальных показателей проводилась до начала активного лечения, через 12 недель и по окончании активного лечения через 24 недели. Препарат считали высокоэффективным в том случае, если на фоне его приема (W_{12} или W_{24}) прирост продолжительности нагрузки, в сравнении с контрольной нагрузкой, проведенной в начале исследования - W_0), составлял 120 с и более. Признаком высокой эффективности принимаемого препарата также считался переход на более высокую ступень при выполнении ВЭМ теста.

Оценка клинических, гемодинамических, ЭКГ-показателей, оценка функции эндотелия также проводились на 12-й и 24-й неделях активного лечения. Больные заполняли опросники общего здоровья (GHO) и опросник SAQ в начале и конце терапии.

2.4. Статистическая обработка данных

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 $\chi 2$) для множественных независимых групп. Кроме того, 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±m), различия считали достоверными при уровне значимости $p<0,05$.

Глава 3. ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ КОРОНАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ

3.1. Сравнительная антиангинальная эффективность никорандила, изосорбида динитрата и изосорбида-5-мононитрата у больных стабильной стенокардией напряжения II-III ФК

3.1.1. Сравнительная эффективность никорандила, изосорбида динитрата и изосорбида-5-мононитрата у больных стабильной стенокардией напряжения II-III ФК по динамике стенокардического синдрома.

Анализ структуры стенокардического синдрома у больных трех групп до начала терапии исследуемыми препаратами показал, что в 1-ой группе у 9 (20,9%) пациентов зафиксировано 5 и более приступов в неделю, у 26 (60,5%) пациентов – 3-4 приступа в неделю и у 8 (18,6%) пациентов – 2 и менее приступов в неделю. Во 2-ой группе 5 и более приступов в неделю было у 7 (17,1%) пациентов, 3-4 приступа в неделю - у 28 (68,3%) пациентов и 2 и менее приступов в неделю – у 6 (14,6%) пациентов. Третья группа больных распределилась следующим образом: 8 (19,1%) пациентов имели 5 и более приступов в неделю, у 25 больных (59,5%) – 3 или 4 приступа, 2 и менее приступа в неделю было 9 больных (21,4%).

Структура стенокардического синдрома в группах больных представлена на рис.3.1.

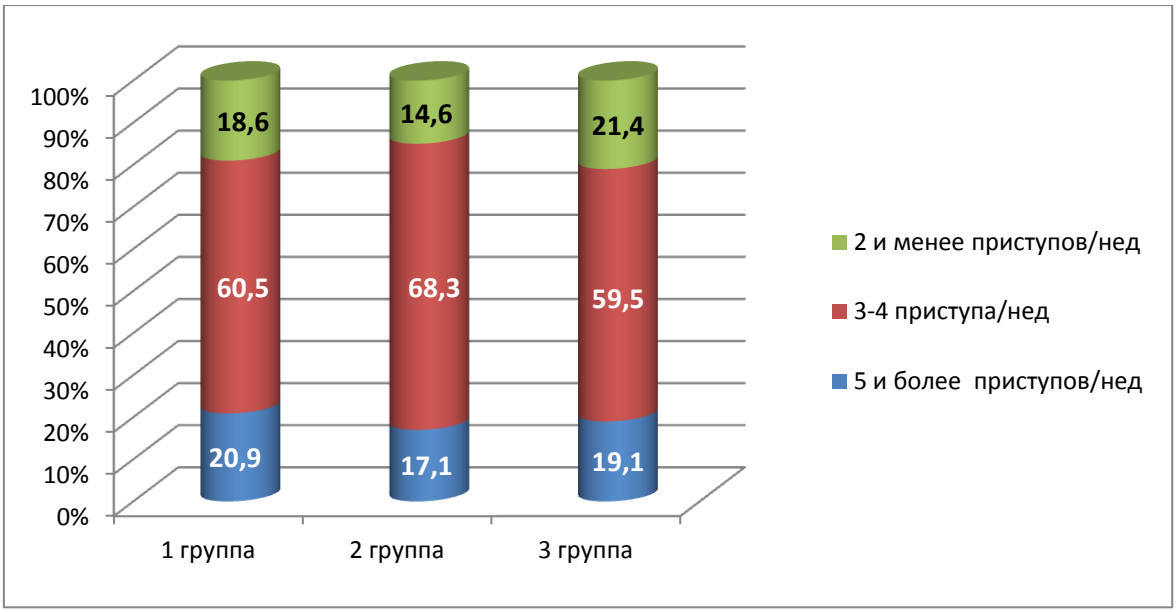


Рис. 3.1. Структура стенокардического синдрома в группах никорандила, изосорбида динитрата и изосорбида-5-мононитрата до начала лечения

Среднее количество приступов стенокардии в неделю в трех группах до начала терапии было сопоставимым и составило 3,8 ±1,1; 3,5±1,0 и 3,6±1,1 приступов в группе никорандила, в группе ИСДН и в группе И5МН, соответственно (табл.3.1.).

Таблица 3.1.

Количество приступов стенокардии в неделю у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией II-III ФК до и после лечения никорандилом, изосорбида динитратом и изосорбида-5-мононитратом

Группы	Количество приступов стенокардии в неделю			S0-S12 (%)	S0-S24 (%)	p(S0-S12)	p(S0-S24)
	Исходно (S0)	Через 12 недель (S12)	Через 24 недели (S24)				
1 группа	3,8±1,1	1,8±0,4	0,3±0,1	-52,6	-92,1	p<0,05	p<0,001
2 группа	3,5±1,0	1,5±0,4	1,7±0,4	-57,1	-51,4	p<0,05	p<0,05
3 группа	3,6±1,1	1,6±0,4	1,5±0,3	-55,6	-58,3	p<0,05	p<0,05

Примечание: S0-S12 – изменение показателя количества приступов стенокардии через 12 недель терапии; S0-S24 – изменение показателя количества приступов

стенокардии через 24 недели; p (S0-S12) – достоверность изменения количества приступов на фоне терапии никорандилом, ИСДН и И5МН через 12 недель; p (S0-S24) – достоверность изменения количества приступов на фоне терапии никорандилом, ИСДН и И5МН через 24 недели

Через 12 недель лечения в группе никорандила среднее количество приступов стенокардии в неделю составило 1,8±0,4; в группе ИСДН – 1,5±0,4; в группе И5МН – 1,6±0,4. Через 24 недели количество приступов стенокардии в группах никорандила, ИСДН и И5МН составило 0,3±0,1; 1,7±0,4 и 1,5±0,3 соответственно.

Таким образом, в группе никорандила через 12 недель лечения количество приступов стенокардии в неделю уменьшилось на 52,6% (p<0,05), а через 24 недели лечения отмечена дальнейшая динамика в виде снижения количества приступов на 92,1% (p<0,001) от исходных данных.

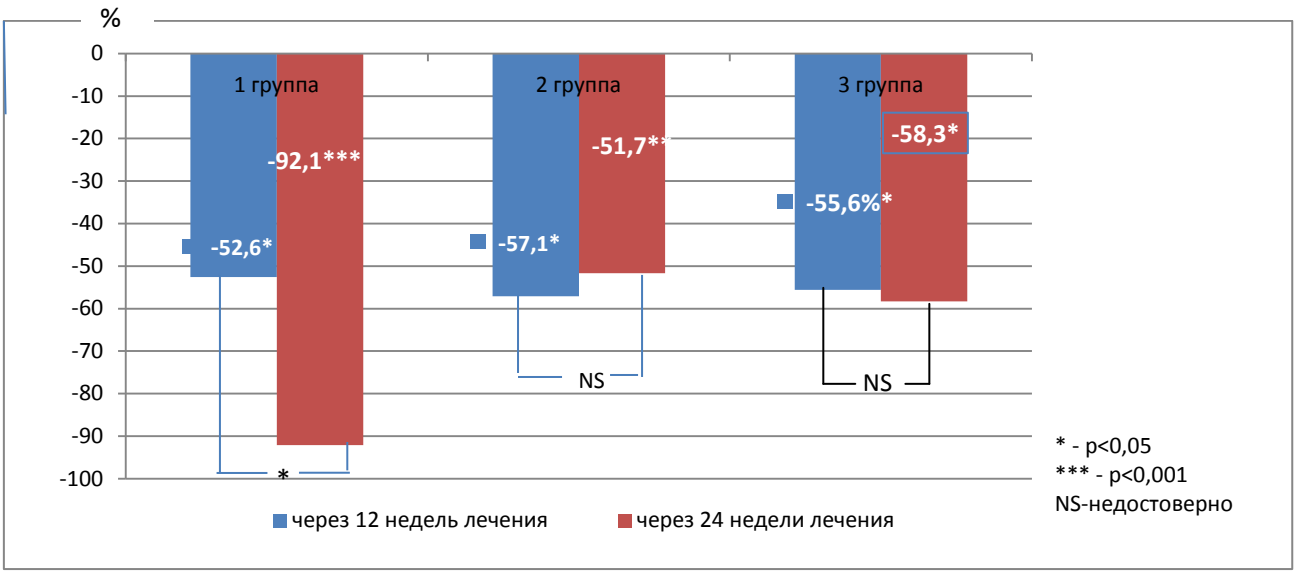


Рис. 3.2. Динамика количества приступов стенокардии в неделю под влиянием терапии никорандилом, изосорбида динитратом и изосорбида-5-мононитратом

В группе ИСДН количество приступов стенокардии через 12 недель лечения снизилось на 57,1% (p<0,05), но при продолжении терапии до 24 недель отмечено незначительное снижение антиангинального эффекта, т.к. количество

приступов снизилось на 51,7% (p<0,05). После 12 недель лечения в группе И5МН средний показатель этого значения снизился на 55,6% (p<0,05), после 24 недель динамика снижения была очень небольшая и составила 58,3% (p<0,05) от исходных данных до лечения препаратом. Динамика количества приступов стенокардии под влиянием терапии никорандилом, ИСДН и И5МН представлена на рис.3.2.

Под влиянием терапии никорандилом, ИСДН и И5МН изменилась также и структура стенокардического синдрома (рис.3.3.).

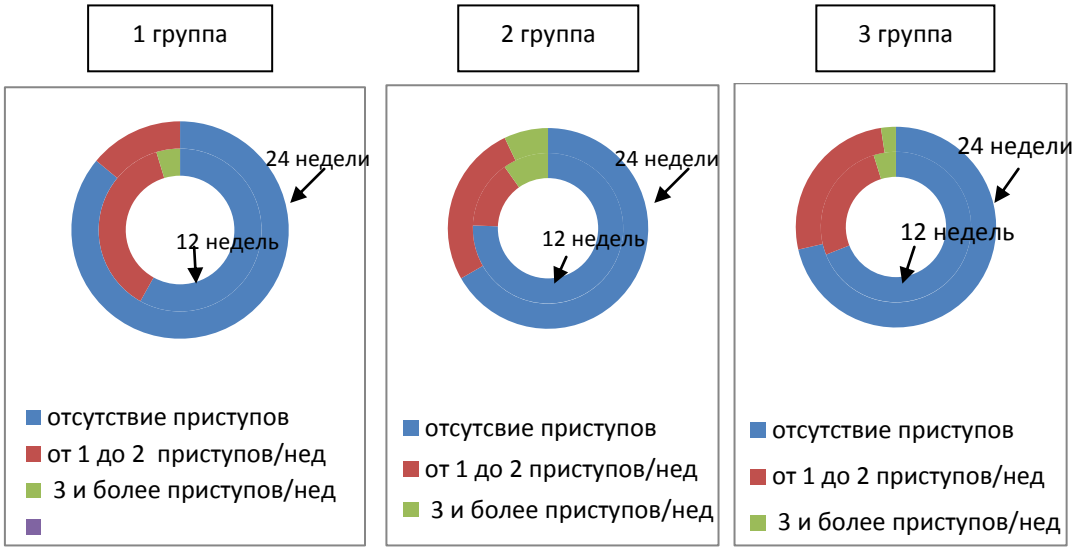


Рис. 3.3. Структура стенокардического синдрома в группах больных через 12 и 24 недели лечения никорандилом, изосорбида динитратом и изосорбида-5-мононитратом

Под действием никорандила через 12 недель лечения у 25 (58,1%) пациентов приступы отсутствовали, у 16 (37,2%) пациентов регистрировались от 1 до 2 приступов, а у 2 (4,7%) больных наблюдалось максимальное количество приступов стенокардии 3 и более раз в неделю. Через 24 недели лечения отмечено дальнейшее улучшение стенокардического профиля: у 37 (86,0%) больных симптомы стенокардии отсутствовали, у 6 (14,0%) больных регистрировалось от 1 до 2 приступов в неделю. В группе ИСДН через 12 недель лечения 31 (75,6%) пациент отмечали отсутствие ангинозных симптомов,

6 (14,6%) пациентов фиксировали от 1 до 2 приступов, у 4 (9,8%) пациентов наблюдалось максимальное количество приступов 3 и более неделю. Через 24 недели непрерывной терапии ИСДН дальнейшее изменение частоты приступов стенокардии выглядело следующим образом: 28 (66,7%) пациентов не имели жалоб на ангинозные боли, 11 (26,2%) – от 1 до 2 приступов в неделю, 3 (7,1%) пациента отмечали 3 и более ангинозных приступов в неделю.

В третьей группе И5МН к концу 12-ой недели 29 (69,0%) пациентов отмечали отсутствие ангинозных болей, 11 (26,2%) пациентов– от 1 до 2 приступов в неделю, 2 (4,8%) – 3 и более приступов. Через 24 недели динамика была следующая: 30 (71,4%) пациентов - без приступов, 11 (26,2%) пациентов– от 1 до 2 в неделю и 1(2,4%) пациент отмечал 3 и более приступов в неделю.

Оценка динамики стенокардического синдрома включала и анализ потребности больных в короткодействующем НГ для купирования приступов стенокардии. Среднее количество принимаемых таблеток НГ в неделю пациентами трех групп до начала активного лечения никорандилом, ИСДН и И5МН также достоверно не отличалось и составило 3,7±0,9 в 1-ой группе, 3,9±0,7 во 2-ой группе и 4,0±1,0 в третьей группе.

При этом 5 и более таблеток в неделю в группе никорандила принимали 7 (16,3%) больных, 3-4 таблетки - 27(62,7%) больных, 2 и менее - 9 (21,0%) пациентов. В группе ИСДН 5 и более таблеток НГ принимали также 7 (17,1%)больных, 3-4 таблетки – 29 (70,7%) больных, 2 и менее – 5 (12,2%) пациентов. Группа И5МН распределилась следующим образом: 5 и более таблеток НГ принимали 10 (23,8%) больных, 3-4 таблетки – 28 (66,7%) больных, 2 и менее – 4 (9,5%) пациента. Потребность в НГ у больных трех групп в ходе исследования представлена в табл.3.2.

Среднее количество таблеток НГ в неделю, согласно опросу пациентов, через 12 недель лечения в группе никорандила снизилось на 54,1% ($p<0,05$), в группе ИСДН – на 66,7% ($p<0,01$), в третьей группе И5МН – 67,5% ($p<0,01$). Следует отметить, что на фоне терапии никорандилом через 12 недель лечения 25 (58,1%) пациентов перестали нуждаться в НГ для купирования приступов

стенокардии, во второй группе таких пациентов было больше - 31(75,6%) человек, в третьей группе количество пациентов, не нуждающихся в короткодействующих нитратах, составило 29 (69%) человек.

Таблица 3.2.

Потребность в нитроглицерине больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией напряжения II-III ФК до лечения и через 12 и 24 недели терапии никорандилом, изосорбида динитратом и изосорбида-5-мононитратом

Группы	Количество таблеток НГ в неделю			S0-S12 (%)	S0-S24 (%)	p(S0-S12)	p(S0-S24)
	Исходно (S0)	Через 12 недель (S12)	Через 24 недели (S24)				
1 группа	3,7±0,9	1,7±1,4	0,4±0,5	-54,1	- 89,2	p<0,05	p<0,001
2 группа	3,9±0,7	1,3±1,1	1,5±0,9	-66,7	- 61,5	p<0,01	p<0,01
3 группа	4,0±1,0	1,3±1,2	1,3±0,4	-67,5	-67,5	p<0,01	p<0,01

Примечание: S0-S12 – изменение показателя приема таблеток НГ в неделю через 12 недель терапии; S0-S24 –изменение показателя приема таблеток НГ в неделю через 24 недели терапии; p (S0-S12) - достоверность изменения количества принятых таблеток НГ в неделю на фоне терапии никорандилом, ИСДН и И5МН через 12 недель; p (S0-S24) – достоверность изменения количества принятых таблеток НГ в неделю на фоне терапии никорандилом, ИСДН и И5МН через 24 недели

Динамика потребности в НГ для купирования приступов стенокардии под влиянием лечения никорандилом, ИСДН и И5МН представлено на рис.3.4.

Учитывая динамику приступов стенокардии при продолжении лечения, к 24-й неделе потребность в приеме таблеток НГ для купирования приступа в группе никорандила снизилась на 89,2% (p<0,001). При этом количество пациентов, не принимавших НГ, как средство “скорой помощи” увеличилось до 37 (86%) человек. Потребность в НГ в группе ИСДН существенно не изменилась, и к 24 неделе даже несколько возросла: потребность снизилась на

61,5% (p<0,01). В группе И5МН к 24-ой неделе лечения динамика снижения была незначительной и составила -67,5% (p<0,01).

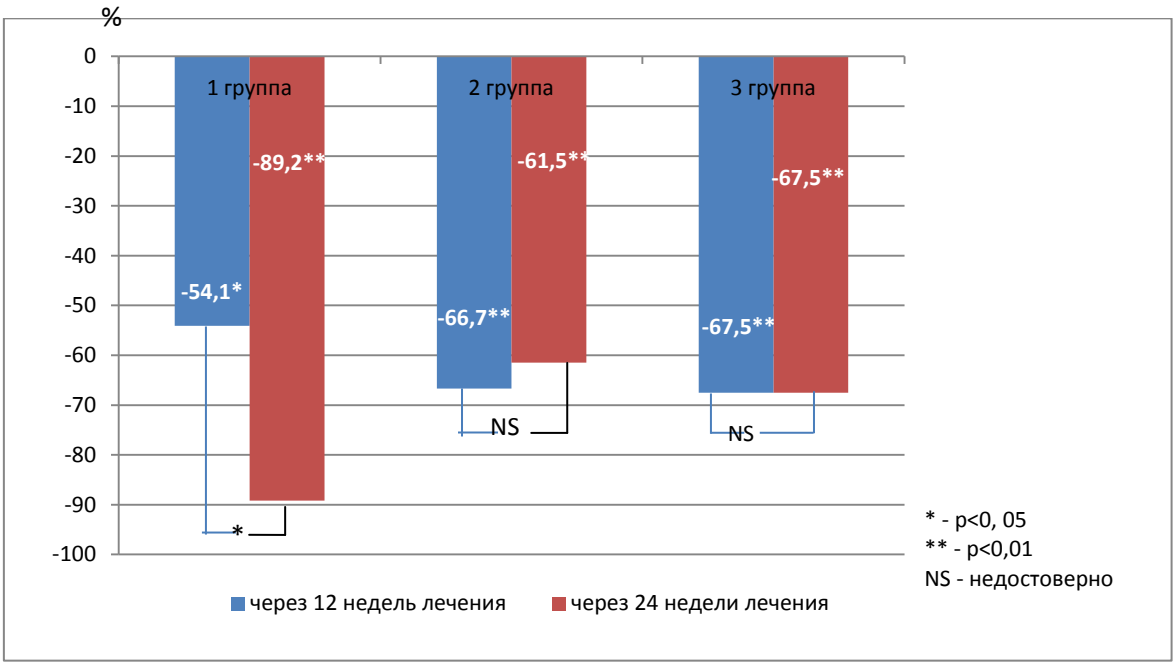


Рис.3.4. Динамика потребности в нитроглицерине у больных ишемической болезнью сердца для купирования приступов стенокардии под влиянием лечения никорандилом, изосорбида динитратом и изосорбида-5-мононитратом

3.1.2. Сравнительная эффективность никорандила, изосорбида динитрата и изосорбида-5-мононитрата у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией напряжения II-III ФК по данным проб с дозированной физической нагрузкой

Исходные результаты ВЭМ-теста больных трех групп были сопоставимы и представлены в табл.3.3.

По результатам пробы с дозированной физической нагрузкой среднее время до начала приступа или депрессии сегмента ST также было приблизительно равным в трех исследуемых группах до начала лечения и

составляло 224,9±25,1 сек в группе никорандила, 229,4±24,6 сек в группе ИСДН и 232,5±28,1 сек в группе И5МН.

Таблица 3.3.

Результаты выполнения пробы с дозированной физической нагрузкой больными ишемической болезнью сердца до начала лечения никорандилом, изосорбида динитратом и изосорбида-5-мононитратом

Показатель	1 группа	2 группа	3 группа
Время нагрузки, сек	274,4±43,0	278,7±37,3	282,1±46,4
Общий объем выполненной работы, Вт х мин	177,1±51,2	183,6±45,4	187,7±61,2
Суммарная величина смещения сегмента ST, мм	1,52±0,56	1,48±0,67	1,41±0,45
Время до развития приступа стенокардии или до появления депрессии сегмента ST на 1 мм, сек	224,9±25,1	229,4±24,6	232,5±28,1
Время восстановления ЭКГ до исходной, сек	225±112,1	221,1±120,3	220,1±128,7

Результаты выполнения проб с дозированной физической нагрузкой больными всех групп до начала и через 12 и 24 недели лечения никорандилом, ИСДН и И5МН приведены в табл. 3.4.

Через 12 недель лечения в 1-ой группе средняя продолжительность нагрузки достоверно возросла до 331,3±22,7 сек, а через 24 недели - до 365,0±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±38,7 сек и 326,5±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±31,4 и 335,7±38,7 сек, что соответствует 43,0% (p<0,001) и 44,4% (p<0,001).

Таблица 3.4.

Результаты выполнения пробы с дозированной физической нагрузкой больными ишемической болезнью сердца при лечении никорандилом, изосорбида динитратом и изосорбида-5-мононитратом

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

Динамика средней продолжительности нагрузки до появления приступа стенокардии или депрессии сегмента ST под влиянием лечения никорандилом, ИСДН и И5МН представлена на рис.3.5.

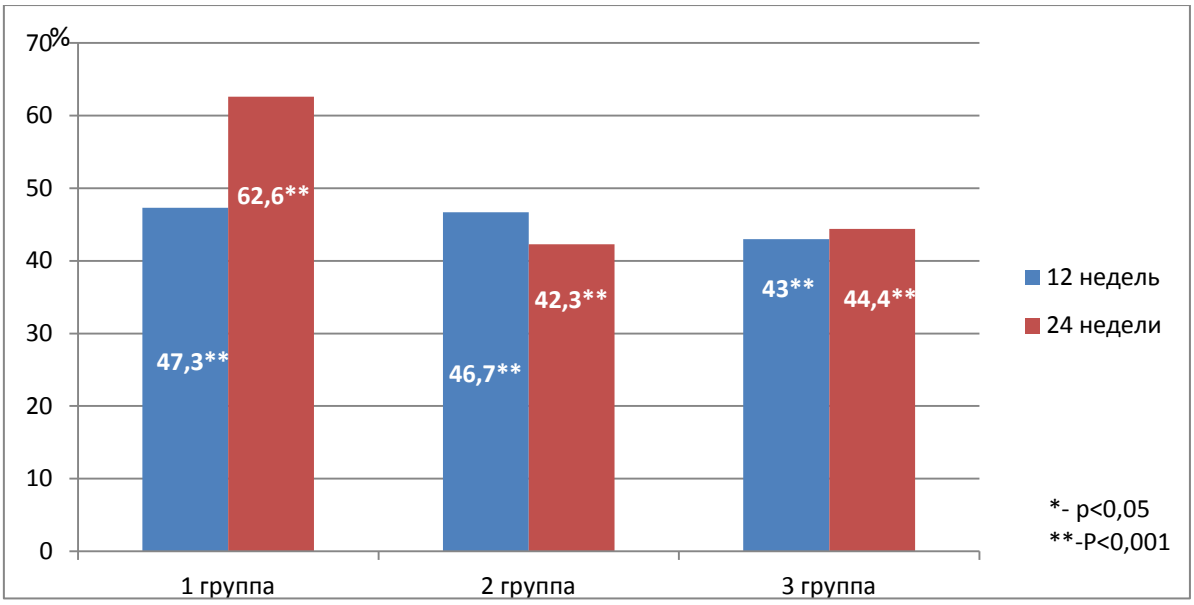


Рис.3.5. Динамика средней продолжительности нагрузки до появления приступа стенокардии или депрессии сегмента ST под влиянием лечения никорандилом, изосорбида динитратом и изосорбида-5-мононитратом

Отдельно мы проанализировали такой показатель, как прирост продолжительности нагрузки 120с и более, который свидетельствует о высокой эффективности антиангинальной терапии.

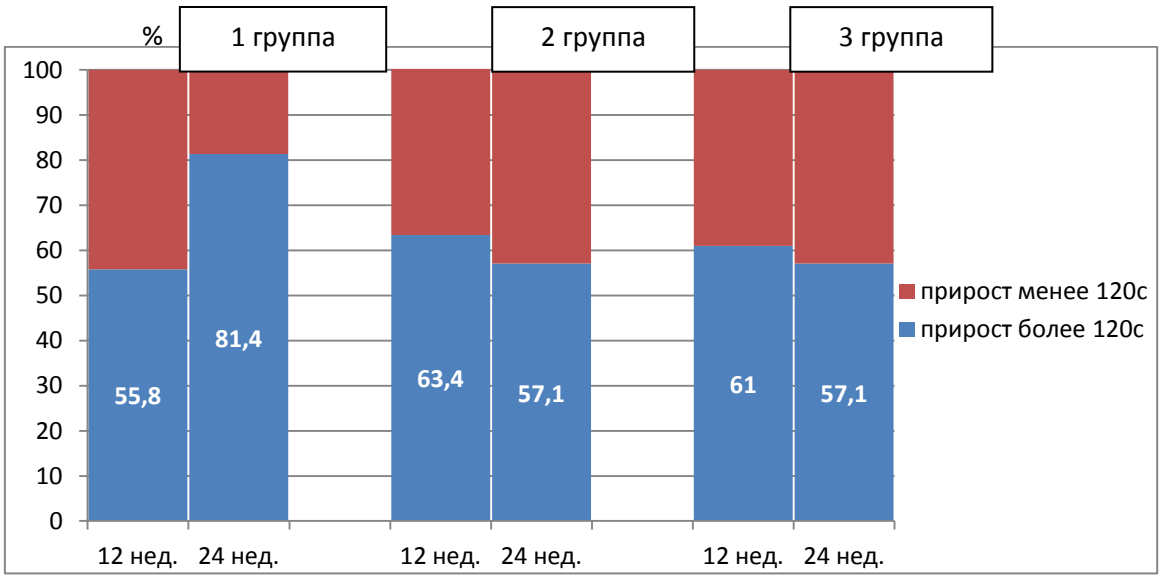


Рис.3.6. Динамика прироста продолжительности нагрузки 120с и более по данным велоэргометрического теста под влиянием лечения никорандилом, изосорбида динитратом и изосорбида-5-мононитратом

По указанному показателю через 12 недель лечения в 1-ой группе выявлено 24 (55,8%) пациента, во 2-ой – 26 (63,4%) пациентов и в 3-ей – 24

(57,1%) пациента. Высокая антиангинальная эффективность терапии через 24 недели лечения отмечена у 35 (81,4%) больных 1-ой группы, у 25 (61,0%) больных 2-ой группы и у 24 (57,1%) пациентов 3-ей (рис.3.6.).

3.1.3. Сравнительная эффективность никорандила, изосорбида динитратом и изосорбида-5-мононитратом у больных стабильной стенокардией напряжения II-III ФК по динамике функционального класса стенокардии

Влияние терапии никорандилом, ИСДН и И5МН на ФК стенокардии у пациентов трех групп представлено в табл. 3.5.

Таблица 3.5.

Динамика функционального класса стенокардии у больных стабильной стенокардией напряжения II-III функциональных классов при лечении никорадилом, изосорбида динитратом и изосорбида-5-мононитратом

Группы	Средний ФК стенокардии			S0-S12 (%)	S0-S24 (%)	p (S0-S12)	p (S0-S24)
	Исходно (S0)	Через 12 недель (S12)	Через 24 недели (S24)				
1 группа	2,4±0,6	1,5±0,5	1,1±0,1	-37,5	-54,2	p<0,05	p<0,05
2 группа	2,2±0,4	1,2±0,2	1,3±0,4	-45,5	-40,9	p<0,05	p<0,05
3 группа	2,2±0,5	1,3±0,5	1,2±0,2	-40,9	-45,5	p<0,05	p<0,05

Примечание: S0-S12 – изменение показателя среднего ФК стенокардии у пациентов через 12 недель терапии; S0-S24 –изменение показателя среднего ФК стенокардии у пациентов через 24 недели терапии; p (S0-S12) - достоверность изменения показателя среднего ФК стенокардии на фоне терапии никорандилом, ИСДН и И5МН через 12 недель; p (S0-S24) – достоверность изменения показателя среднего ФК стенокардии у пациентов на фоне терапии никорандилом, ИСДН и И5МН через 24 недели

После 12-ти недельной терапии исследуемыми препаратами в группе никорандила средний ФК стенокардии снизился до 1,5±0,5 по сравнению с

исходным 2,4±0,6 (p<0,05). Процентное снижение составило – 37,5%. Через 24 недели терапии снижение данного показателя продолжалось. Средний ФК достиг 1,1±0,1 (p<0,001) или -54,2%. В группе ИСДН за 12 недель динамика была схожая. Показатель среднего ФК составил 1,2±0,2 по сравнению с 2,2±0,4 (p<0,001) до лечения или -45,5%. После 24-х недель терапии средний ФК стенокардии во 2 – группе возрос незначительно и составил 1,3±0,4 (p<0,01) или -40,9%. В 3-ей группе данный показатель изначально был 2,2±0,5. К концу 12 недели средний ФК снизился до 1,3±0,5 (p<0,01) или -40,9%. К 24-ой неделе показатель незначительно прирос и был 1,2±0,5 (p<0,001) или -45,5%.

Динамика среднего ФК стенокардии под влиянием терапии никорандилом, ИСДН и И5МН представлена на рис. 3.7.

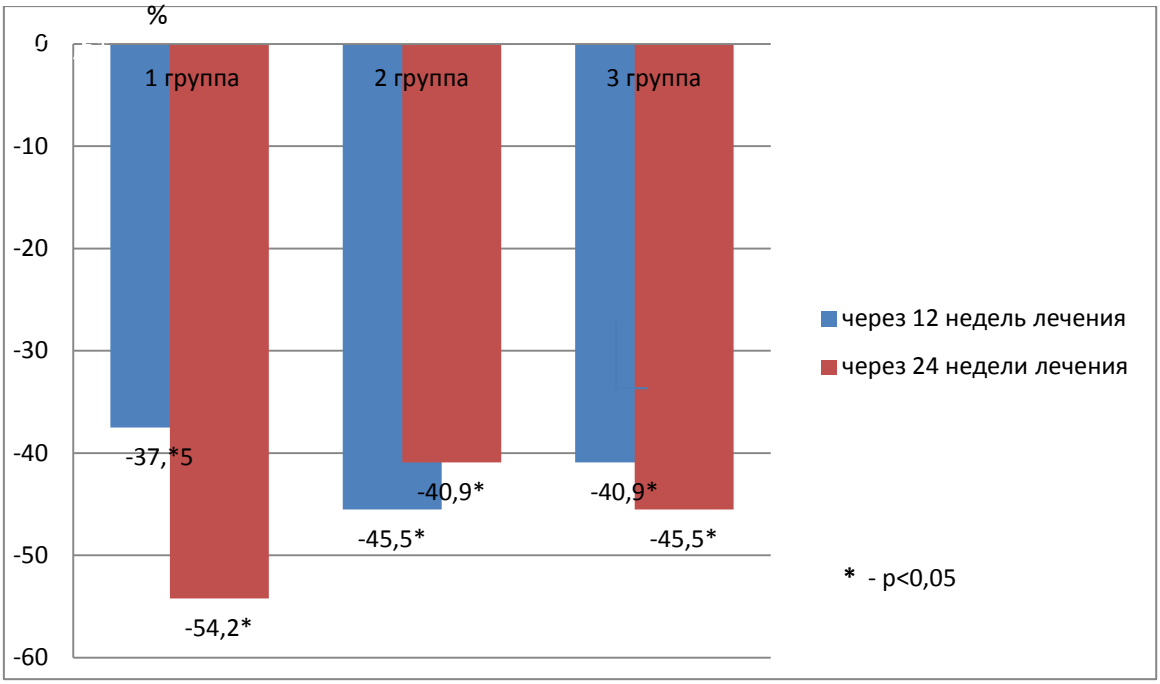


Рис.3.7. Динамика среднего функционального класса стенокардии под влиянием лечения никорандилом, изосорбида динитратом и изосорбида-5-мононитратом

До начала лечения в группе никорандила распределение больных по ФК выглядело следующим образом: II ФК у 29 (67,4%) пациентов, III ФК у 14 (32,6%) пациентов. В группе ИСДН 29 (70,7%) пациентов страдали стенокардией напряжения II ФК, 12 (29,3%) пациентов имели III ФК стенокардии. В группе

И5МН 29 (69,0%) пациентов имели II ФК стенокардии, 13 (31%) пациентов – III ФК. При повторном визите после 4-х месяцев лечения в 1 группе распределение больных по ФК стенокардии было следующим: I ФК - 18 (41,8%) пациентов, II ФК - 24 (55,8%) пациента и III ФК - 1 (2,4%) пациент. Во 2-ой группе 31 (75,6%) пациент имел I ФК, 10 (24,4%) пациентов – II ФК. В 3-ей группе 29 (69,0%) пациентов имели I ФК, 12 (28,6%) пациентов – II ФК и 1 (2,4%) пациент – III ФК стенокардии. К концу исследования данные показатели изменились таким образом, что в группе никорандила у 37(86,0%) пациентов определялся I ФК стенокардии и у 6 (14,0%) пациентов диагностировался II ФК. Из пациентов, принимающих ИСДН, у 29 (70,7%) пациентов определялся I ФК, у 10 (24,4%) пациентов сохранялся II ФК и у 2 (4,9%) определялся III ФК. В группе И5МН у 29 (69,0%) пациентов определялся I ФК и у 13 (31,0%) пациентов – II ФК стенокардии (рис.3.8.).

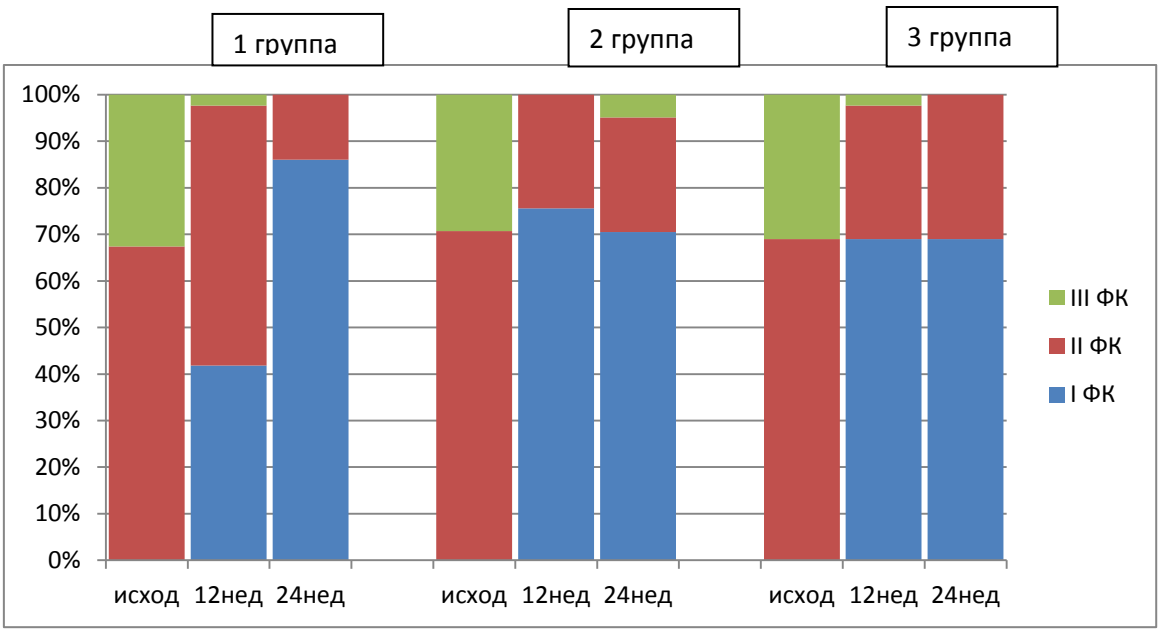


Рис. 3.8. Динамика распределения больных по функциональному классу стенокардии в группах больных ишемической болезнью сердца под влиянием лечения никорандилом, изосорбида динитратом и изосорбида-5-мононитратом

3.2. Сравнительная антиишемическая эффективность никорандила, изосорбида динитрата и изосорбида-5-мононитрата

у больных стабильной стенокардией напряжения II-III ФК по данным суточного мониторирования ЭКГ

Результаты холтеровского мониторирования ЭКГ больных трех групп до начала лечения никорандилом, ИСДН и И5МН приведены в табл.3.6.

Таблица 3.6.

Результаты холтеровского мониторирования ЭКГ больных ишемической болезнью сердца до начала лечения никорандилом, изосорбида динитратом и изосорбида-5-мононитратом

Группы	Показатель		
	Число эпизодов ишемии миокарда (смещение сегмента ST)	Средняя длительность эпизодов ишемии, сек	Интеграл смещения сегмента ST, мкВтмин (максимальный в эпизоде ишемии)
1 группа	2,5±0,4	364±39,3	6907±612,1
2 группа	2,3±0,3	358±41,6	6701±582,4
3 группа	2,5±0,6	371±52,2	6843±792,2

Исходные показатели суточного мониторирования ЭКГ (число эпизодов ишемии миокарда, средняя длительность эпизодов ишемии, интервал смещения сегмента ST) больных трех 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.3.7.).

Таблица 3.7.

Частота эпизодов безболевой и болевой ишемии миокарда у больных обеих групп по данным суточного мониторирования ЭКГ под влиянием лечения никорандилом, изосорбида динитратом и изосорбида-5-мононитратом

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

Так в группе никорандила среднее количество эпизодов ишемии 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±0,2 и -48%) (p<0,05).

Динамика частоты эпизодов безболевой и болевой ишемии миокарда по данным суточного мониторирования ЭКГ под влиянием терапии никорандилом и ИСДН представлена на рис.3.9.

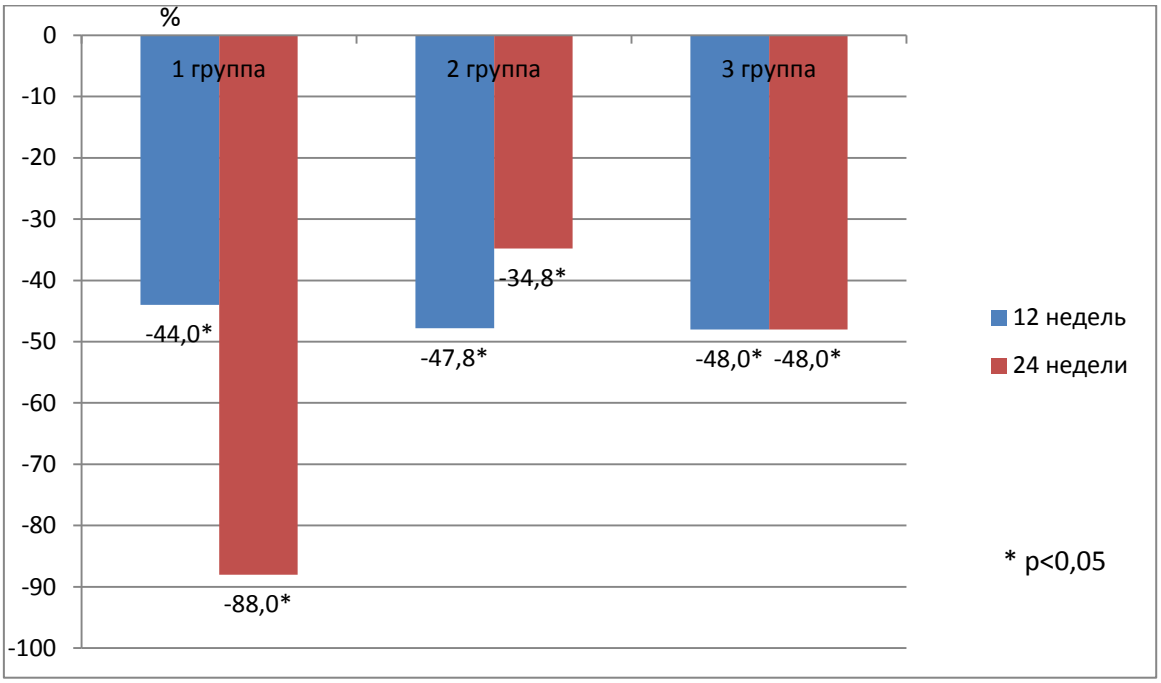


Рис. 3.9. Динамика частоты эпизодов ишемии миокарда по данным суточного мониторирования ЭКГ под влиянием терапии никорандилом, изосорбида динитратом и изосорбида-5-мононитратом

Средняя продолжительность безболевой и болевой эпизодов ишемии на фоне лечения никорандилом, ИСДН и И5МН достоверно снизилась во всех группах лечения (табл.3.8.).

Таблица 3.8.

Средняя продолжительность эпизодов ишемии миокарда у больных обеих групп по данным суточного мониторирования ЭКГ под влиянием лечения исследуемыми препаратами

Группы	Средняя продолжительность эпизодов ишемии, с			S0-S12 (%)	S0-S24 (%)	p (S0-S12)	p (S0-S24)
	Исходно (S0)	Через 12 недель (S12)	Через 24 недели (S24)				
1 группа	364±59	249±63	189±35	-31,5	-48,1	p<0,05	p<0,05
2 группа	358±41	239±71	251±42	-33,2	-29,9	p<0,05	p<0,05
3 группа	371±62	258±53	239±51	-30,5	-36,6	p<0,05	p<0,05

Примечание: S0-S12 – изменение показателя средней продолжительности эпизодов ишемии через 12 недель терапии; S0-S24 –изменение показателя средней продолжительности эпизодов ишемии через 24 недели терапии; p (S0-S12) - достоверность изменения показателя средней продолжительности эпизодов ишемии через 12 недель терапии; p (S0-S24) – достоверность изменения показателя средней продолжительности эпизодов ишемии через 24 недели терапии.

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±53сек. (p<0,05),

спустя 24 недели показатель снизился незначительно на -36,6% или 239±51(p<0,05).

Динамика средней продолжительности эпизодов ишемии миокарда у больных ИБС под влиянием лечения никорандилом, ИСДН и И5МН представлены на рис.3.10.

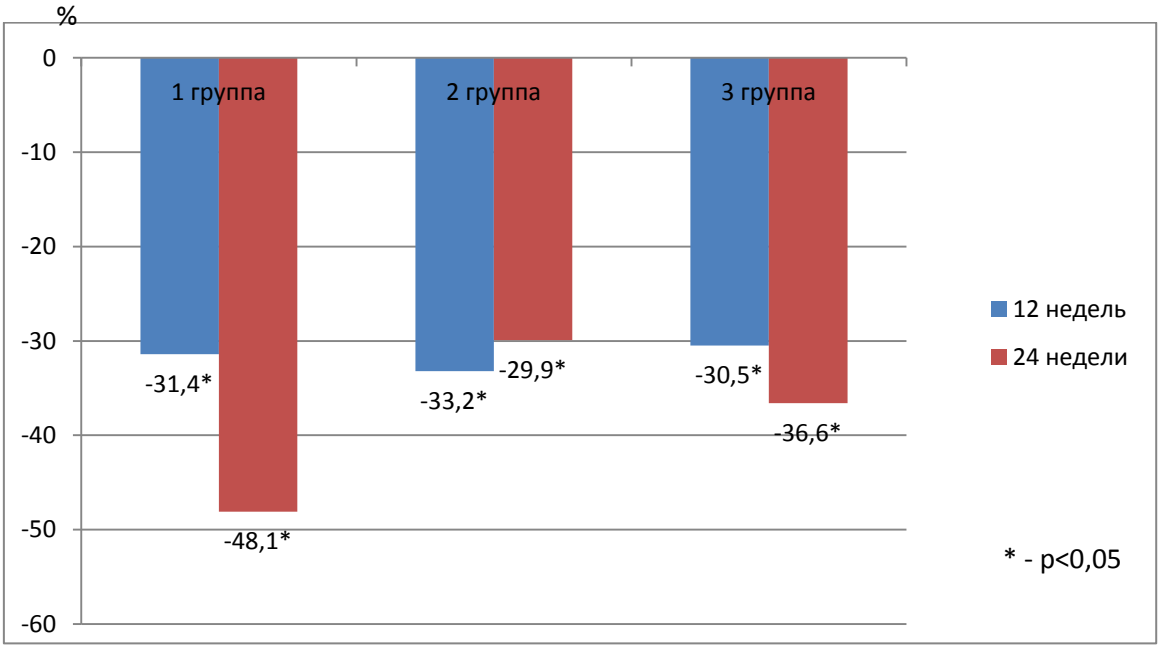


Рисунок 3.10. Динамика средней продолжительности эпизодов ишемии миокарда по данным суточного мониторирования ЭКГ под влиянием терапии исследуемыми препаратами

Данные по интегралу смещения сегмента ST, согласно результатам холтеровского мониторирования ЭКГ, представлены в табл. 3.9.

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-ой 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).

Таблица 3.9.

Интеграл смещения сегмента ST у больных обеих групп по данным суточного мониторирования ЭКГ под влиянием лечения никорандилом, изосорбида динитратом и изосорбида-5-мононитратом

Группы	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

Динамика интеграла смещения сегмента ST по данным суточного мониторирования ЭКГ под влиянием терапии исследуемых препаратов представлена на рис.3.11.

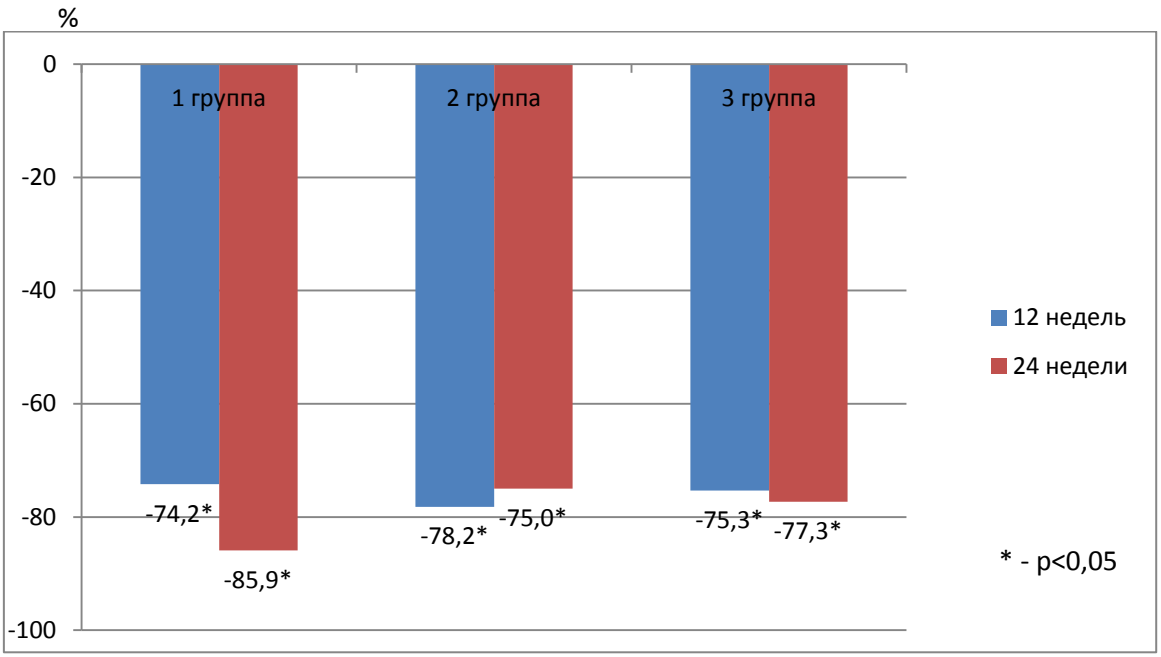


Рис. 3.11. Динамика интеграла смещения сегмента ST по данным суточного мониторирования ЭКГ под влиянием терапии никорандилом, изосорбида динитратом и изосорбида-5-мононитратом

3.3. Функция эндотелия у больных стабильной стенокардией напряжения II-III ФК и влияние на нее терапии никорандилом, изосорбида динитратом и изосорбида-5-мононитратом

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 плечевой артерии больных трех групп до начала лечения никорандилом, ИСДН и И5МН препаратами представлены в табл. 3.10.

Таблица 3.10.

Данные допплерометрических показателей плечевой артерии у больных стабильной стенокардией в пробе с реактивной гиперемией и нитроглицерином до лечения изосорбида динитратом и изосорбида-5-мононитратом и никорандилом

Показатель	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
DД окл., %	-14,2*	-13,8*	-13,6*
ДРГ, мм	4,24±0,9	4,15±0,8	4,25±1,2
DДРГ, %	9,3	9,8	9,0
ДНГ, мм	4,49±0,46	4,38±0,46	4,46±1,2
DДНГ, %	15,7*	15,9*	14,4*

Примечание: Д исх. - диаметр плечевой артерии (ДПА) в покое, мм; Докл. – ДПА в фазу окклюзии, мм; DД окл. – уменьшение ДПА в фазу окклюзии, %; ДРГ – ДПА в фазу реактивной гиперемии (РГ), мм; DДРГ – прирост ДПА в фазу реактивной гиперемии, %; ДНГ – ДПА после приема НГ, мм; DДНГ – 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- ой группе ДПА увеличился до 4,24±0,9 мм, во 2-ой группе – до 4,15±0,8 мм, в 3-ей 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±0,46 мм, в группе ИСДН - до 4,38±0,46 мм, в группе И5МН – до 4,46±1,2 мм.

Повторное дуплексное сканирование было выполнено через 12 и 24 недели лечения никорандилом, ИСДН и И5МН. Результаты приведены в табл. 3.11.

Таблица 3.11.

Данные допплерометрических показателей плечевой артерии у больных стабильной стенокардией в пробе с реактивной гиперемией и нитроглицерином после 12-ти и 24-х недель лечения исследуемыми препаратами

Показатель	1 группа		2 группа		3 группа	
	12 нед.	24 нед.	12 нед.	24 нед.	12 нед.	24 нед.
ДПА исх., мм	3,96±1,0	4,02±1,1	3,89±1,0	3,95±0,8	4,05±0,7	3,98±0,6
Д окл., мм	3,44±0,4	3,35±0,8	3,36±0,4	3,39±0,4	3,42±0,7	3,41±0,6
DД окл., %	-15,1	-16,7	-13,7	-14,2	-15,6	-14,3
ДРГ, мм	4,62±0,9	4,87±1,5	4,53±0,9	4,57±1,1	4,70±0,8	4,63±1,5
DДРГ, %	16,7*	21,1**	16,5*	15,7*	16,0*	16,3*
ДНГ, мм	4,49±0,7	4,45±1,3	4,52±0,7	4,43±0,5	4,59±0,7	4,43±1,3
DДНГ, %	13,4	10,7`	14,4	11,9`	13,4	11,3`

Примечание: Д исх. - диаметр плечевой артерии (ДПА) в покое, мм; ДРГ – диаметр ДПА в фазу реактивной гиперемии (РГ), мм; DДРГ – прирост ДПА в фазу реактивной гиперемии, %; ДНГ – ДПА после приема НГ, мм; DДНГ – прирост ДПА после приема НГ,%; Д окл. – ДПА в фазу окклюзии, мм; DД окл. – уменьшение ДПА В фазу окклюзии артерии у пациентов с ИБС; *,** - достоверность различий показателей в группа между ДПА после проб с РГ исходно и после 12-ти и 24-недель; `- достоверность различий показателей в группа между ДПА после проб с НГ исходно и после и 24-недель; *,` - $p<0,05$,** - $p<0,01$

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% и в группе 3 на 16%

(p<0,05 во всех случаях). К концу 24-ой 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 отношении к исходным данным (p<0,05 во всех случаях).

Динамика показателей прироста ДПА под влиянием терапии никорандилом, ИСДН и И5МН по результатам пробы с РГ представлена на рис.14, пробы с НГ - на рис.3.12.

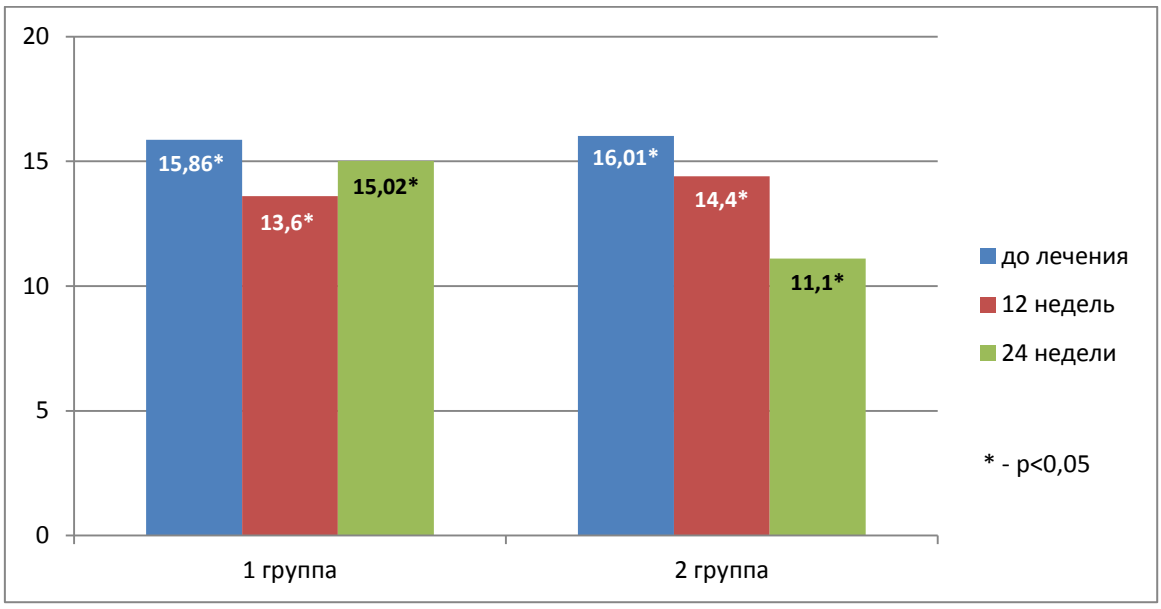


Рис.3.12.. Динамика показателей прироста диаметра плечевой артерии под влиянием терапии никорандилом, изосорбида динитратом и изосорбида-5-мононитратом по результатам пробы с нитроглицерином

По данным корреляционного анализа была выявлена обратная корреляционная связь между ФК стенокардии (r= -0,64) и длительностью ИБС (r= - 0,59) с эндотелийзависимой вазодилатацией (таб.3.12.).

Таблица 3.12.

Корреляционные связи функционального класса и длительности стенокардии с показателями оценки эндотелиальной функции у больных ишемической болезнью сердца, включенных в исследование

Показатели	ФК стенокардии (n=126)	Длительность ИБС (n=126)
ДПА исх., мм	0,08	0,2
Д окл., мм	0,1	0,09
DД оккл., %	-0,06	-0,13
ДРГ, мм	0,25	0,32
DДРГ, %	-0,63*	-0,59*
ДНГ, мм	0,14	0,2
DДНГ, %	-0,18	-0,13

Примечание: Д исх. - диаметр плечевой артерии (ДПА) в покое, мм; Д оккл. – ДПА в фазу окклюзии, мм; DД оккл. – уменьшение ДПА в фазу окклюзии, %; ДРГ – ДПА в фазу реактивной гиперемии (РГ), мм; DДРГ – прирост ДПА в фазу реактивной гиперемии, %; ДНГ – ДПА после приема НГ, мм; DДНГ – прирост ДПА после приема НГ,%; *p<0,05

3.4. Влияние терапии никорандилом, изосорбида динитратом и изосорбида-5-мононитратом на качество жизни больных стабильной стенокардией напряжения II-III ФК

В ходе исследования установлено, что при оценке физического и психологического статуса больных по опроснику SAQ пациенты трех групп имели сниженные показатели качества жизни (табл. 3.13.).

Таблица 3.13.

Исходные показатели качества жизни больных ишемической болезнью сердца 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±8,9	45,8±7,4	47,4±10,9
Шкала стабильности приступов (AS)	55,6±9,5	54,5±8,1	52,5±12,2
Шкала частоты приступов (AF)	61,2±3,4	59,8±5,9	56,1±9,9
Шкала удовлетворен-ности лечением (TS)	39,7±7,2	41,8±5,8	43,3±8,6
Шкала отношения к болезни (DF)	42,3±7,8	39,5±9,1	43,7±6,1

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

Через 24 недели лечения во всех группах больных были выявлены достоверные улучшения показателей качества жизни, оцениваемых с помощью опросника SAQ, по всем шкалам (табл.3.14., рис. 3.13.). 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).

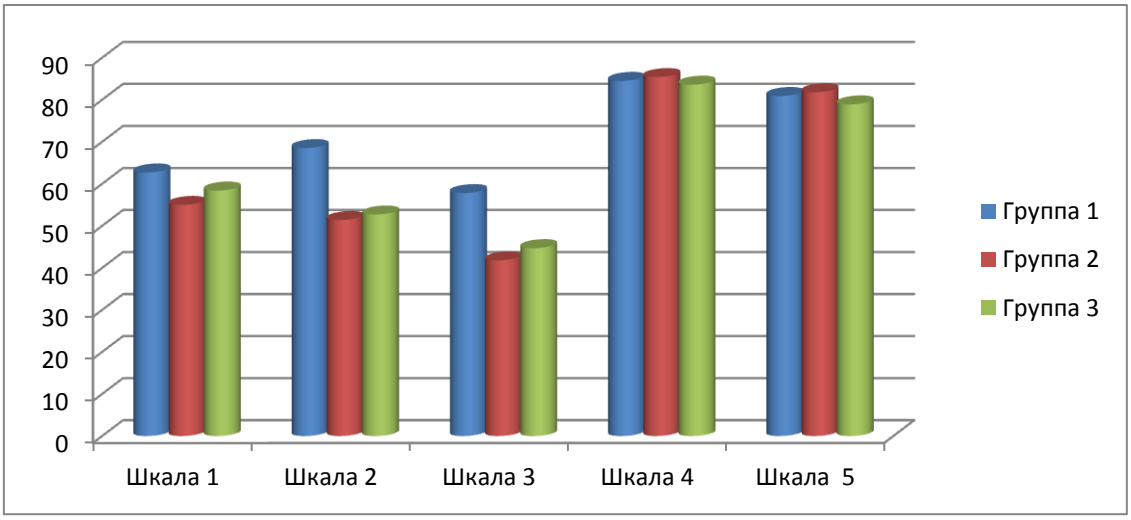
Таблица 3.14.

Показатели качества жизни больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией напряжения II-III ФК в исследуемых группах по данным опросника SAQ после 24 недель лечения

Шкала опросника SAQ (%)	1 группа		2 группа		3 группа	
	Через 24 нед.	Изменение показателя, Δ%	Через 24 нед	Изменение показателя, Δ%	Через 24 нед.	Изменение показателя, Δ%
Шкала ограничения физической нагрузки (PL)	72,6±5,9*	62,7	71,0±5,4*	55,0	75,1±6,7*	58,4
Шкала стабильности приступов (AS)	93,7±4,7**	68,5	82,5±5,1*	51,4	80,2±4,4*	52,7
Шкала частоты приступов (AF)	96,6±4,2**	57,8	84,8±3,9*	41,8	81,2±4,1*	44,7
Шкала удовлетворенности лечением (TS)	73,2±8,8*	84,5	77,5±7,2*	85,4	79,5±6,2*	83,6
Шкала отношения к болезни (DF)	76,5±5,8*	80,9	71,8±6,1*	81,8	78,2±6,9*	78,9

Примечание: *, ** - достоверность различий между исходными показателями и показателями через 24 недели лечения; * - $p<0,05$; ** - $p<0,01$

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).



шкала 1 – ограничения физической нагрузки
шкала 2 – стабильности приступов стенокардии
шкала 3 – частоты приступов стенокардии
шкала 4 – удовлетворенности лечением
шкала 5 – отношения к болезни

* - $p<0,05$

Рис.3.13. Динамика показателей качества жизни больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией напряжения II-III ФК по данным опросника SAQ под влиянием терапии никорандилом, изосорбида динитратом и изосорбида-5-мононитратом

Психологическое благополучие, как элемент качества жизни больных стабильной стенокардией II-III ФК, оценивали по 4 шкалам опросника GHQ (табл.3.15).

Таблица 3.15.

Исходные показатели качества жизни больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией напряжения II-III ФК в исследуемых группах по данным опросника GHQ

Шкала опросника GHQ	До лечения		
	1 группа	2 группа	3 группа
Соматизация	11,8	12,1	12,7
Тревога	11,3	11,1	10,8
Социальная дисфункция	13,2	13,5	13,8
Депрессия	10,7	11,0	10,5
Общий балл	47,0	47,7	47,8

Исходно высокие баллы, характеризующие психологический дискомфорт пациента, были выявлены во всех группах больных без статистически значимых различий между группами. Наивысший балл выявлен по шкалам соматизации и социальной дисфункции пациента и в группе 1 (11,8 и 13,2 баллов), в группе 2 (12,1 и 13,5 баллов) и в группе 3 (12,7 и 13,8 баллов). Через 24 недели лечения в трех группах больных отмечено статистически значимое улучшение всех показателей (таб.3.16., рис. 3.14.).

Выявлено максимальное снижение уровня соматизации (улучшение) на 41,5% в группе 1 в сравнении с двумя другими группами (на 19,8% в группе 2 и на 22,8% в группе 3) при достоверном межгрупповом различии ($p<0,05$). Улучшение физического компонента здоровья привело к значимому улучшению показателя социальной дисфункции в группе никорандила (-30,3%) по сравнению группой ИСДН (-16,3%) и группой И5МН (-16,7%) при достоверных межгрупповых различиях $p<0,05$.

Таблица 3.16.

Показатели качества жизни больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией напряжения II-III ФК в исследуемых группах по данным опросника GHQ после 24 недель терапии

Шкала опросника GHQ	1 группа		2 группа		3 группа	
	Через 24 нед.	Изменение показателя, Δ%	Через 24 нед.	Изменение показателя, Δ%	Через 24 нед.	Изменение показателя, Δ%
Соматизация	6,9**	-41,5	9,7*	-19,8	9,8*	-22,8
Тревога	8,6*	-23,9	8,4*	-24,3	8,1*	-25,0
Социальная дисфункция	9,2**	-30,3	11,3*	-16,3	11,5*	-16,7
Депрессия	7,7*	-28,0	8,2*	-25,5	7,9*	-24,8
Общий балл	32,4*	-31,1	37,6*	-21,2	37,3*	-23,0

Примечание: *,**- достоверность различий между исходными показателями и показателями через 24 недели лечения; * - $p<0,05$; ** - $p<0,01$

Проявления тревожных и депрессивных состояний у пациентов трех групп уменьшились по отношению к их исходному уровню без достоверных различий между группами. В целом психологическая стабильность (общий балл по результатам опросника GHQ) больных ИБС со стабильной стенокардией II-III ФК улучшилась в исследуемых группах под влиянием проводимого лечения с достоверно большим изменением этого показателя в группе никорандила по сравнению с группой ИСДН и И5МН ($p<0,05$ в обоих случаях).

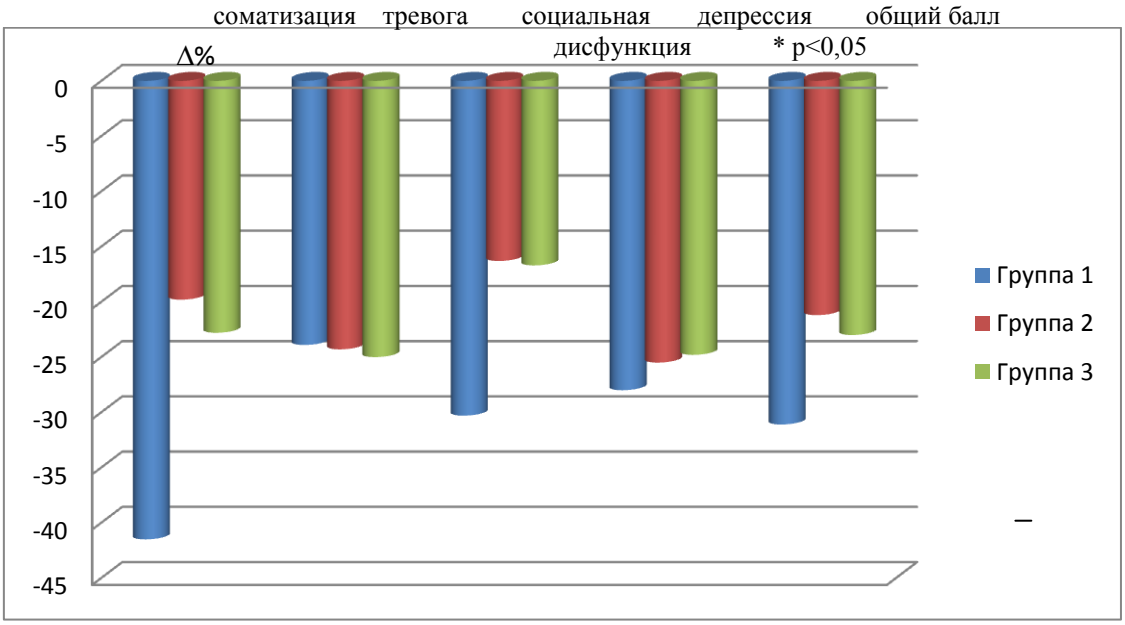


Рис. 3.14.. Динамика показателей качества жизни больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией напряжения II-III ФК по данным опросника GHQ под влиянием терапии никорандилом, изосорбида динитратом и изосорбида-5-мононитратом

3.5. Безопасность и переносимость терапии исследуемых препаратов больных стабильной стенокардией напряжения II-III ФК

Терапия никорандилом, ИСДН и И5МН была эффективной и безопасной: существенных изменений лабораторных показателей за время лечения выявлено не было. Также за время лечения исследуемыми препаратами не зарегистрировано отрицательной динамики ЭКГ. Изменения лабораторных показателей под влиянием терапии препаратами представлены в табл.3.17 и 3.18.

Таблица 3.17.

Исходные лабораторные показатели у больных стабильной стенокардией II-III ФК под влиянием лечения никорандилом, изосорбида динитратом и изосорбида-5-мононитратом

Показатель	До лечения		
	1 группа	2 группа	3 группа
Глюкоза, ммоль/л	5,84±1,3	5,67±1,5	5,41±1,7
Креатинин, мкмоль/л	97,9±26,3	98,2±20	95,9±28,1
АЛТ, Ед/л	29,9±13,1	31,3±14,7	33,5±12,9
АСТ, Ед/л	34,2±10,6	35,6±9,1	32,4±10,4
Мочевая кислота, мкмоль/л	448,7±115,3	451,6±113,7	442,7±118,2
Щелочная фосфатаза, Ед/л	93,7±17,4	97,1±15,8	95,4±13,9
Калий, ммоль/л	2,43±0,3	2,34±0,5	2,39±0,7
Натрий, ммоль/л	147,6±1,8	144,5±2,3	145,2±1,9

Таблица 3.18.

Динамика лабораторных показателей у больных стабильной стенокардией II-III ФК под влиянием лечения никорандилом, изосорбида динитратом и изосорбида-5-мононитратом

Показатель	Через 24 недели		
	1 группа	2 группа	3 группа
Глюкоза, ммоль/л	5,76±0,8	5,71±1,2	5,62±1,5
Креатинин, мкмоль/л	95,3±21,7	94,9±15,6	95,3±24,5
АЛТ, Ед/л	32,1±10,5	30,5±12,2	34,2±11,7
АСТ, Ед/л	33,7±11,3	34,2±12,5	35,1±10,2

Продолжение таблицы 3.18.

Мочевая кислота, мкмоль/л	442,4±103,8	452,1±108,9	448,1±113,4
Щелочная фосфатаза, Ед/л	95,1±18,1	96,3±14,2	93,7±17,6
Калий, ммоль/л	2,36±0,8	2,39±0,8	2,33±0,9
Натрий, ммоль/л	145,7±2,5	147,3±2,4	149,5±2,6

Общий анализ крови и мочи также не имели значимых изменений до лечения и после 24 –х недель терапии.

Переносимость лечения оценивалась на основании регистрации побочных действий, степени их выраженности и времени возникновения от момента начала активного лечения. В табл. 3.19. представлены побочные эффекты терапии никорандилом, ИСДН и И5МН, зарегистрированные в течение 24-х недельной терапии.

Таблица 3.19.

Побочные эффекты терапии никорандилом, изосорбида динитратом и изосорбида-5-мононитратом, зарегистрированные в течение 24-х недельной терапии

Побочный эффект	1 группа, абс.(%)	2 группа, абс.(%)	3 группа, абс.(%)
Головная боль	4(9,3)	10(24,4)	11(26,2)
Головокружение	3(6,9)	3(7,3)	3(7,1)
Тошнота	2(4,6)	3(7,3)	2(4,8)
Аллергическая реакция	0	0	0

В зависимости от степени выраженности побочного эффекта переносимость оценивали как “очень хорошую”, “хорошую”, “удовлетворительную” и “неудовлетворительную”. Таким образом, очень хорошая переносимость отмечена у 34 пациентов (79,1%) 1 группы, 25

пациентов (61%) 2 группы и у 27 пациентов (64,3%) 3 группы, хорошая переносимость была у 9 пациентов (20,9%) группы никорандила, у 14 пациентов (34,1%) группы ИСДН и у 14 пациентов (33,3%). Удовлетворительной переносимость была у 2-х пациентов (5%) группы ИСДН и у 1 пациента (2,4%), где было необходимо снизить дозу препаратов, так как пациентов беспокоила головная боль. При снижении дозы побочный эффект исчезал. Отмены препаратов во всех группах не потребовалось. Показатели переносимости терапии никорандилом, ИСДН и И5МН представлены на рис. 3.15.

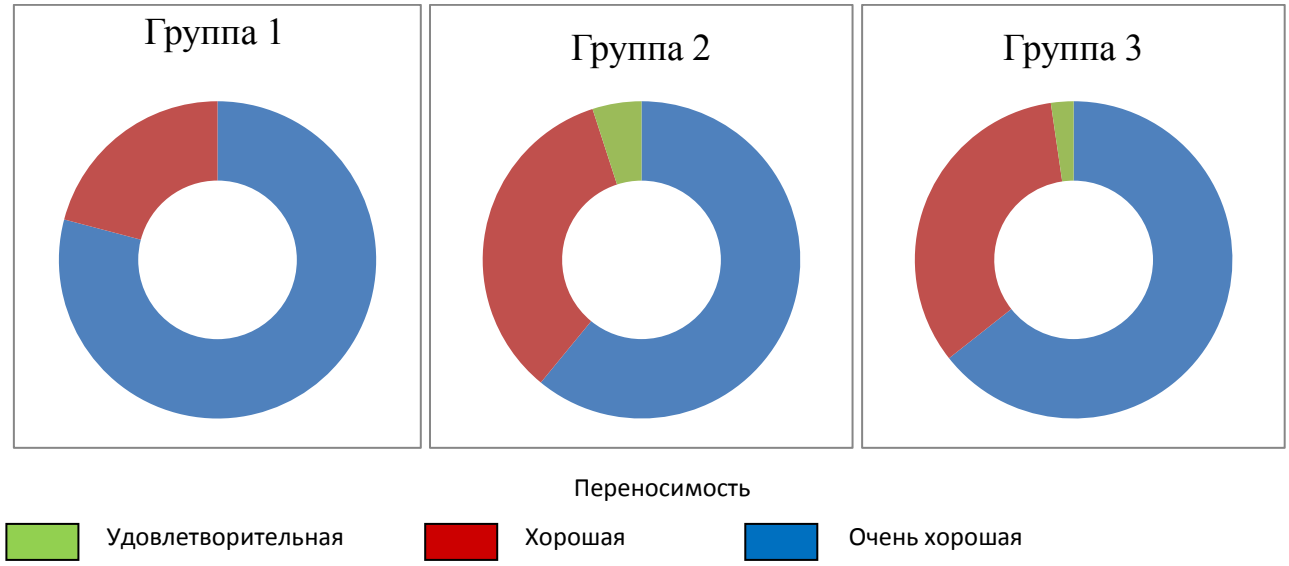


Рис. 3.15. Показатели переносимости терапии у пациентов групп никоранидила, изосорбида динитратом и изосорбида-5-мононитратом после 24-х недель лечения.

Основным побочным эффектом была головная боль. У 4 пациентов в группе 1 была выражена неинтенсивно, возникала на второй неделе терапии и проходила самостоятельно через 2-3 дня, не требовала коррекции дозы или отмены препарата. В группе 2 головная боль возникала чаще на 4-5 день лечения. У 8-ми пациентов коррекции дозы не потребовалось, боль была не выраженной, побочный эффект исчезал через 3-4 дня. Снижение дозы пришлось провести 2-м пациентам, так как симптом не проходил. В 3 группе головная боль

беспокоила 9 пациентов, возникала также на 4-5 день, но корректировка дозы для устранения побочного эффекта была необходима 1 пациенту. После коррекции дозы ИСДН иИ5МН головная боль прекращалась в течение 1-2 дней. Остальные побочные эффекты были непродолжительными и проходили самостоятельно.

Таким образом, терапия никорандилом, ИСДН и И5МН была безопасной и не привела к значимым изменениям ряда биохимических показателей крови в течение всего периода лечения, побочные эффекты были редкими и не привели к отмене препаратов.

Глава 4. ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ КОРОНАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

4.1. Сравнительная оценка клинических проявлений заболевания, результатов проб с дозированной физической нагрузкой, особенностей функции эндотелия у больных ишемической болезнью сердца с наличием или отсутствием сахарного диабета 2 типа

Анализ всех включенных в настоящее исследование пациентов показал, что 25 (19,8%) больных страдали СД2. Это значительная часть пациентов, которые, помимо ИБС, имеют еще одно заболевание, существенно увеличивающее риск сердечно-сосудистых осложнений. По этой причине был проведен сравнительный анализ больных стабильной стенокардией напряжения с наличием или отсутствием СД2 относительно характера клинических проявлений ИБС, результатов пробы с дозированной физической нагрузкой, особенностей функции эндотелия.

Структура стенокардического синдрома в группах больных стабильной стенокардией напряжения с наличием или отсутствием СД2 представлена на рис.4.1.

Анализ структуры стенокардического синдрома показал, что в группе больных ИБС с наличием СД2 у 13 (52,0%) пациентов зарегистрировано более 7 приступов в неделю, у 6 (24,0%) пациентов - от 4 до 7 приступов в неделю и у 6 (24,0%) пациентов - менее 4 приступов в неделю. В группе больных ИБС без

СД2 более 7 приступов в неделю зарегистрировано у 48 (47,5%) пациентов, от 4 до 7 приступов в неделю - у 23 (22,8%) пациентов и менее 4 приступов в неделю – у 30 (29,7%) пациентов. Среднее количество приступов стенокардии в неделю в обеих группах не имело значимых различий, однако несколько большее количество приступов отмечалось в группе больных с наличием СД2 - 7,8±1,6 против 7,1±1,9 в группе больных без СД2 (p>0,05).

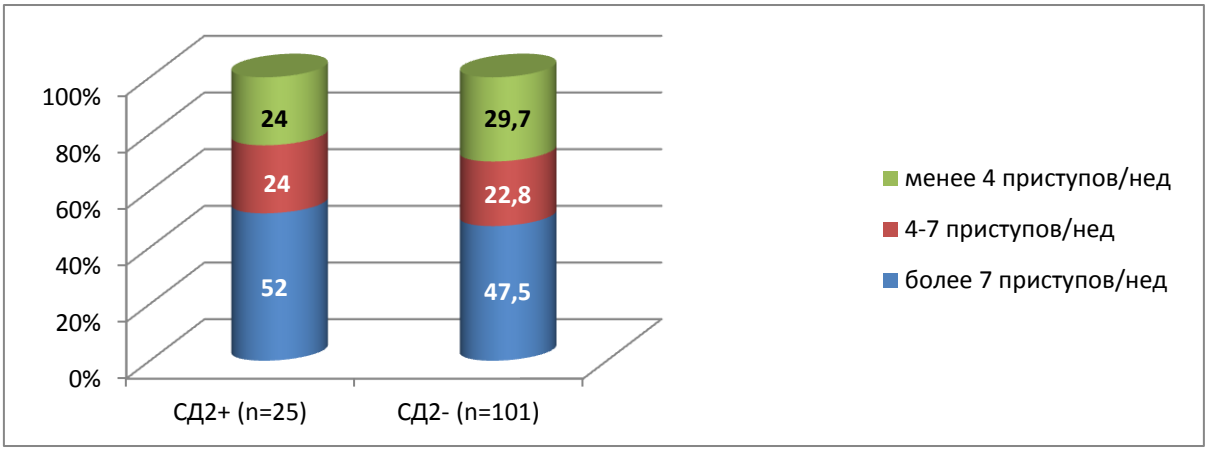


Рис. 4.1. Структура стенокардического синдрома в группах больных ишемической болезнью сердца с наличием или отсутствием сахарного диабета 2 типа

Примечание: СД2+ группа больных ИБС с СД2; СД2- группа больных ИБС без СД2

Стенокардия напряжения II ФК выявлена у 15 (60,0%) больных ИБС с наличием СД2 и у 72 (71,3%) больных без СД2, III ФК стенокардии выявлен у 10 (40,0%) больных с наличием СД2 и у 29 (28,7%) больных без СД2. Средний ФК стенокардии в группах больных ИБС с СД2 и без СД2 составил 2,3±0,5 и 2,1±0,2, соответственно (p>0,05).

Толерантность к физической нагрузке оценивалась по результатам выполнения больными ВЭМ-теста. Результаты пробы с дозированной физической нагрузкой представлены в табл.4.1.

Таблица 4.1.

Результаты выполнения пробы с дозированной физической нагрузкой больными ишемической болезнью сердца с наличием или отсутствием сахарного диабета 2 типа

Показатель	СД2+ (n=25)	СД2- (n=101)
Время нагрузки, сек	278,6±41,5	289,4±39,6
Общий объем выполненной работы, Вт х мин	181,6±49,7	190,9±47,5
Суммарная величина смещения сегмента ST, мм	1,56±0,59	1,44±0,63
Время до развития приступа стенокардии или до появления депрессии сегмента ST на 1 мм, сек	222,5±27,3	228,6±25,4
Время восстановления ЭКГ до исходной, сек	226,2±71,6	223,5±77,8

Примечание: СД2+ группа больных ИБС с СД2; СД2- группа больных ИБС без СД2

По результатам проб с дозированной физической нагрузкой все основные показатели в группах больных с наличием или отсутствием СД2 были сопоставимы. Однако в группе больных ИБС с наличием СД2 время выполненной нагрузки и общий объем выполненной работы были меньше, чем в группе больных без СД2. При этом, амплитуда депрессии сегмента ST была глубже, а время до развития приступа стенокардии или до появления диагностически значимой депрессии сегмента ST меньше в группе больных ИБС с СД2. Более быстрое восстановление ЭКГ до исходных параметров отмечалось в группе больных без СД2.

Сравнение данных дуплексного сканирования плечевой артерии больных ИБС с наличием или отсутствием СД2 до начала лечения никорандилом, ИСДН и И5МН представлены в табл. 4.2..

Таблица 4.2.

Данные допплерометрии плечевой артерии у больных ишемической болезнью сердца с наличием или отсутствием сахарного диабета 2 типа в пробе с реактивной гиперемией и нитроглицерином

Показатель	СД+ (n=25)	СД- (n=101)
ДПА исх., мм	3,71±0,32	3,67±0,28
Д оккл., мм	3,22±0,36	3,24±0,25
DД оккл., %	-17,8±5,3	-15,6±4,7
ДРГ, мм	4,09±0,15	4,1±0,25
DДРГ, %	7,4±1,1	7,9±1,2
ДНГ, мм	4,34±0,27	4,25±0,36
DДНГ, %	14,98±1,9	14,81±2,5

Примечание: ДПА исх. - диаметр плечевой артерии в покое; Д оккл. – ДПА в фазу окклюзии; DД оккл. – уменьшение ДПА в фазу окклюзии; ДРГ – ДПА в фазу РГ; DДРГ – прирост ДПА в фазу РГ; ДНГ – ДПА после приема НГ; DДНГ – прирост ДПА после приема НГ; СД2+ группа больных ИБС с СД2; СД2- группа больных ИБС без СД2

Средние показатели ДПА в покое у больных обеих групп достоверно не отличались друг от друга и составили 3,71±0,32 мм у больных с СД2 и 3,67±0,28мм у больных без СД2, соответственно. При выполнении пробы с РГ для оценки функции ЭВД в фазу окклюзии выявлено уменьшение ДПА на 17,8% в группе больных с СД2 и на 15,6% в группе больных без СД2. В фазу РГ зарегистрирован прирост ДПА в обеих группах больных без достоверных различий между группами ($p>0,05$). Так в группе СД2+ ДПА увеличился до 4,09±0,15 мм, а в группе СД2- до 4,1±0,25 мм.

При этом прирост ДПА в фазу гиперемии менее 10%, являющийся признаком дисфункции эндотелия, выявлен у 21 (84%) пациента из группы СД2+ и у 70 (69,3%) пациентов из группы СД-. Таким образом, в группе больных стабильной стенокардией напряжения и СД2 выявлено достоверно большее количество пациентов с наличием эндотелиальной дисфункции (p>0,05).

При проведении пробы с НГ для оценки НЭВД достоверных различий в показателях ДПА до пробы с НГ и прироста ДПА после пробы с НГ в группах больных с наличием или отсутствием СД2 не выявлено.

4.2. Взаимосвязь тяжести и длительности стенокардии с нарушениями эндотелиальной функции у больных ишемической болезнью сердца с наличием или отсутствием сахарного диабета 2 типа

С целью анализа взаимосвязи и взаимовлияния тяжести (ФК стенокардии) и длительности стенокардии с нарушениями эндотелиальной функции был проведен корреляционный анализ указанных показателей у больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения II-II ФК с наличием или отсутствием СД2. Результаты проведенного корреляционного анализа представлены в табл.4.3..

Таблица 4.3.

Корреляционные связи функционального класса и длительности стенокардии с показателями допплерометрии плечевой артерии у больных ишемической болезнью сердца с наличием или отсутствием сахарного диабета 2 типа

Показатели	ФК стенокардии		Длительность ИБС	
	СД+ (n=25)	СД- (n=101)	СД+ (n=25)	СД- (n=101)
ДПА исх., мм	0,12	0,09	0,06	0,1

Продолжение таблцы 4.3.

Д оккл., мм	0,14	0,10	0,1	0,09
DД оккл., %	-0,03	-0,05	-0,11	0,08
ДРГ, мм	0,21	0,22	0,12	0,05
DДРГ, %	-0,56*	-0,57*	-0,49*	-0,49*
ДНГ, мм	0,15	0,11	0,07	-0,13
DДНГ, %	-0,24	-0,26	0,26	0,19

Примечание: ДПА исх. - диаметр плечевой артерии в покое; Д оккл. – ДПА в фазу окклюзии; DД оккл. – уменьшение ДПА в фазу окклюзии; ДРГ – ДПА в фазу РГ; DДРГ – прирост ДПА в фазу РГ; ДНГ – ДПА после приема НГ; DДНГ – прирост ДПА после приема НГ; СД2+ группа больных ИБС с СД2; СД2- группа больных ИБС без СД2; *p<0,05

По данным корреляционного анализа у больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения II-III ФК выявлена достоверная обратная связь прироста ДПА с ФК стенокардии и анамнестической длительностью заболевания, как у больных с наличием СД2 (r=-0,56 и r=-0,49; p<0,05 в обоих случаях), так и с отсутствием СД2 (r=-0,57 и r=-0,49; p<0,05 в обоих случаях) без достоверных различий между группами больных.

Таким образом, по мере увеличения ФК стенокардии отмечается уменьшение прироста ДПА в фазу РГ, а также по мере увеличения длительности «ишемического» анамнеза отмечается уменьшение прироста ДПА в фазу РГ, то есть, чем тяжелее клинические проявления заболевания и его длительность, тем чаще регистрируются признаки нарушения функции эндотелия.

4.3. Оценка антиангинальной и антиишемической эффективности никорандила, изосорбида динитрата и изосорбида-5-мононитрата у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа

4.3.1. Характеристика больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа, распределенных по группам для лечения никорандилом, изосорбида динитратом и изосорбида-5-мононитратом

Распределение больных с СД2 в группах лечения никорандилом, ИСДН и И5МН было сравнительно одинаковым: 8 (18,6%) больных в группе никорандила, 9 (22,0%) больных в группе ИСДН и 8 (19,0%) больных в группе И5МН. Однако для того, чтобы делать выводы об антиангинальной и антиишемической эффективности никорандила и нитратов у больных ИБС с СД2 такого количества больных не достаточно.

По этой причине в исследование дополнительно были включены 29 больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения и СД2, соответствующие всем критериям включения/исключения в исследование и подписавшие информированное согласие на участие в исследовании. После дополнительного набора пациентов группы больных стали выглядеть следующим образом: группа никорандила 18 больных, группа ИСДН 18 больных и группа И5МН 18 больных. Характеристика групп больных ИБС и СД2, принимавших никорандил, ИСДН и И5МН представлена в табл.4.4.

Таблица 4.4.

Характеристика больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа, принимавших никорандил, изосорбида динитрат и изосорбида-5-мононитрат

Показатель	Группа никорандила (n=18)	Группа ИСДН (n=18)	Группа И5МН (n=18)
Количество больных, абс.(%):			
мужчины	8 (44,4)	7 (38,9)	9 (50,0)
женщины	10 (55,6)	11 (61,1)	9 (50,0)
Средний возраст, лет	63,8±8,4	63,6±10,5	63,3±8,3
ИМТ, кг/м^2	32,5±4.2	32,6±3,8	32,5±3,9
Длительность СД, мес.	128,7±29,9	122,9±27,6	125,3±27,9
Уровень гликемии натощак, ммоль/л	6,8±1,0	6,9±0,8	6,9±1,1
Гликозилированный гемоглобин,%	7,1±0,9	7,1±0,8	7,0±0,9
ФК стенокардии, абс.(%):			
2 ФК	9 (50,0)	11 (61,1)	10 (55,6)
3 ФК	9 (50,0)	7 (38,9)	8 (44,4)
Средний ФК стенокардии	2,5±0,1	2,1±0,2	2,3±0,2
Количество больных с ИМ в анамнезе, абс.(%)	6 (33,3)	6 (33,3)	7 (38,9)
1 ИМ в анамнезе	4 (66,7)	4 (66,7)	5 (71,4)
2 ИМ в анамнезе	2 (33,3)	2 (33,3)	2 (28,6)
Артериальная гипертония, абс.(%)	17 (94,4)	16 (88,9)	17 (94,4)
1 степень	7 (41,2)	6 (37,5)	6 (35,3)
2 степень	10 (58,8)	10 (62,5)	11 (64,7)

По основным демографическим и клинико-анамнестическим показателям группы больных ИБС с СД2 были однородны. Также по указанным показателям эти группы больных были сопоставимы с группой больных ИБС с СД2, которые были первоначально включены в исследование (n=25). Указанное обстоятельство свидетельствует о репрезентативности групп лечения.

Все больные стабильной стенокардией напряжения и СД2, включенные в исследование (первоначально и дополнительно) находились на постоянной подобранной ранее сахароснижающей терапии. Характеристика гипогликемической терапии, получаемой пациентами представлена в табл. 4.5.

Таблица 4.5.

Гипогликемическая терапия, получаемая больными ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа, включенными в исследование

Показатель	Группа никорандила (n=18)	Группа ИСДН (n=18)	Группа И5МН (n=18)
Бигуаниды	18 (100,0)	18 (100,0)	18 (100,0)
Препараты сульфанилмочевины неселективные селективные	18 (100,0) 9 (50,0) 9 (50,0)	14 (77,8) 8 (57,1) 6 (42,9)	13 (72,2) 7(53,8) 6 (33,3)
Ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (иДПП-4)	2 (11,1)	3 (16,7)	2 (11,1)
Ингибиторы Na-глюкозного котранспортера 2 типа	1 (5,6)	2 (11,1)	1 (5,6)
Агонисты рецепторов к глюкагоноподобному пептиду (аГПП-1)	-	-	1 (5,6)

Среди больных ИБС и СД2 не было пациентов, получавших инсулин. Пациенты находились на комбинированной сахароснижающей терапии. Все

пациенты, страдающие СД2, в качестве основного гипогликемического препарата получали бигуанид (метформин в дозе 500-2000 мг/сутки). Большинство пациентов во всех группах принимали также препарат из группы производных сульфонилмочевины, как неселективный (глимепирид 1,75-5 мг/сут, гликлазид 60-120 мг/сут), так и селективный (гимеперид 2-4 мг/сут). При этом в группе никорандила абсолютно все пациенты получали производные сульфонилмочевины. Другие сахароснижающие препараты (иДПП-4 - галвус 50-100 мг/сут, янувия 100мг/сут; ингибиторы Na-глюкозного котранспортера 2 типа - форсига 10 мг/сут; аГПП-1 баета 10мкг/сут) получало значительно меньшее число пациентов.

4.3.2. Сравнительная антиангинальная эффективность никорандила, изосорбида динитрата и изосорбида-5-мононитрата у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа по динамике стенокардического синдрома

Среднее количество приступов стенокардии в неделю в трех группах до начала терапии было сопоставимым и составило 3,9±1,22; 3,7±1,16 и 3,8±1,19 в группе никорандила, в группе ИСДН и в группе И5МН, соответственно (табл.4.6.).

Через 12 недель лечения в группе никорандила среднее количество приступов стенокардии в неделю составило 1,9±0.93; в группе ИСДН – 1,5±0,96; в группе И5МН – 1,6±0,94. Через 24 недели количество приступов стенокардии в группах никорандила, ИСДН и И5МН составило 0,7±0,3; 1,6±0,91 и 1,5±0,93 соответственно.

Таблица 4.6.

Количество приступов стенокардии в неделю у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа до и после 12-ти и 24-х недель лечения никорандилом, изосорбида динитратом и изосорбида-5-мононитратом

Группы	Количество приступов стенокардии в неделю			S0-S12 (%)	S0-S24 (%)	p(S0-S12)	p(S0-S24)
	Исходно (S0)	Через 12 недель (S12)	Через 24 недели (S24)				
1 группа	3,9±1,22	1,9±0.93	0,7±0,3	-51,3	-82,1	p<0,05	p<0,05
2 группа	3,7±1,16	1,5±0,96	1,6±0,91	-59,5	-56,8	p<0,05	p<0,05
3 группа	3,8±1,19	1,6±0,94	1,5±0,93	-57,8	-60,5	p<0,05	p<0,05

Примечание: S0-S12 – изменение показателя количества приступов стенокардии через 12 недель лечения; S0-S24 – изменение показателя количества приступов стенокардии через 24 недели лечения; p (S0-S12) – достоверность изменения количества приступов на фоне лечения никорандилом, ИСДН и И5МН через 12 недель; p (S0-S24) – достоверность изменения количества приступов на фоне лечения никорандилом, ИСДН и И5МН через 24 недели

Динамика количества приступов стенокардии под влиянием терапии никорандилом, ИСДН и И5МН представлена на рис.4.2.

В группе никорандила через 12 недель лечения количество приступов стенокардии в неделю уменьшилось на 51,3% (p<0,05), а через 24 недели лечения отмечена дальнейшая положительная динамика в виде снижения количества приступов на 82,1% (p<0,05) от исходных данных. В группе ИСДН количество приступов стенокардии через 12 недель лечения снизилось на 59,5% (p<0,05), но при продолжении терапии до 24 недель отмечено незначительное уменьшение антиангинального эффекта, т.к. количество приступов снизилось на 56,8% (p<0,05). После 12 недель терапии в группе И5МН среднее количество

приступов снизилось на 57,8%, а через 24 недели процент снижения составил 60,5% от исходных данных (p<0,05).

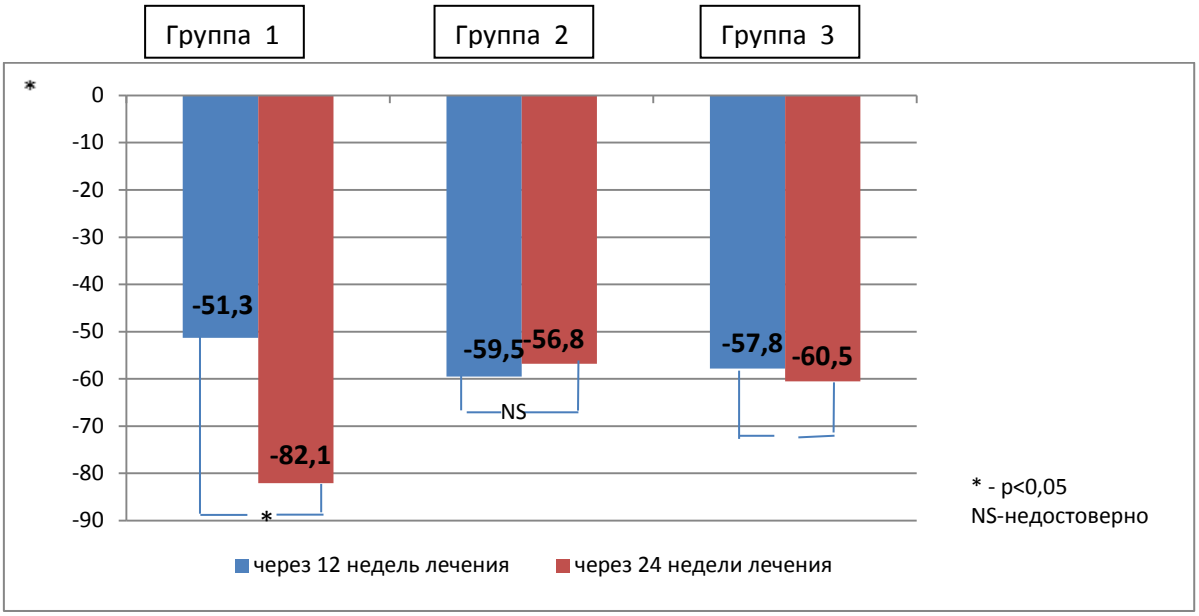


Рис. 4.2. Динамика количества приступов стенокардии в неделю под влиянием терапии никорандилом, изосорбида динитратом и изосорбида-5-мононитратом у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа

Влияние терапии никорандилом, ИСДН и И5МН на ФК стенокардии у больных ИБС и СД2 представлено в табл. 4.7.

Через 12 недель лечения средний ФК стенокардии в группах никорандила, ИСДН и И5МН достоверно снизился до 1,5±0,4, 1,1±0,2 и 1,3±0,4, соответственно. Через 24 недели лечения в группе никорандила отмечено дальнейшее снижение среднего ФК стенокардии до 1,1±0,2; в группе ИСДН средний ФК снизился до 1,2±0,4; в группе И5МН средний ФК составил 1,2±0,2.

Таблица 4.7.

Средний функциональный класс стенокардии у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа при лечении никорандилом, изосорбида динитратом и изосорбида-5-мононитратом

Группы	Средний ФК стенокардии			S0-S12 (%)	S0-S24 (%)	p (S0-S12)	p (S0-S24)
	Исходно (S0)	Через 12 недель (S12)	Через 24 недели (S24)				
1 группа	2,5±0,1	1,5±0,4	1,1±0,2	-40,0	-56,0	p<0,05	p<0,001
2 группа	2,1±0,2	1,1±0,2	1,2±0,4	-47,6	-42,9	p<0,05	p<0,05
3 группа	2,3±0,2	1,3±0,4	1,2±0,2	-43,4	-47,8	p<0,05	p<0,05

Примечание: S0-S12 – изменение показателя среднего ФК стенокардии у пациентов через 12 недель лечения; S0-S24 –изменение показателя среднего ФК стенокардии у пациентов через 24 недели лечения; p (S0-S12) - достоверность изменения показателя среднего ФК стенокардии на фоне лечения никорандилом, ИСДН и И5МН через 12 недель; p (S0-S24) – достоверность изменения показателя среднего ФК стенокардии у пациентов на фоне терапии никорандилом, ИСДН и И5МН через 24 недели

Динамика среднего ФК стенокардии под влиянием терапии никорандилом, ИСДН и И5МН представлена на рис.4.3.

Таким образом, через 12 недель лечения средний ФК стенокардии достоверно снизился на 40,0%, 47,6% и 43,4% в группах никорандила, ИСДН и И5МН, соответственно (p<0,05 во всех случаях). При продолжении лечения до 24 недель в группе никорандила отмечена дальнейшая прогрессивная динамики в виде снижения среднего ФК стенокардии на 56,0% (p<0,01). В группе ИСДН через 24 недели лечения отмечено ослабление антиангинального эффекта в виде уменьшения среднего ФК стенокардии на 42,9% (p<0,05). В группе И5МН при продолжении лечения к 24-й неделе отмечено незначительное усиление

антиангинального действия в виде уменьшения среднего ФК стенокардии на 47,8% (p<0,05).

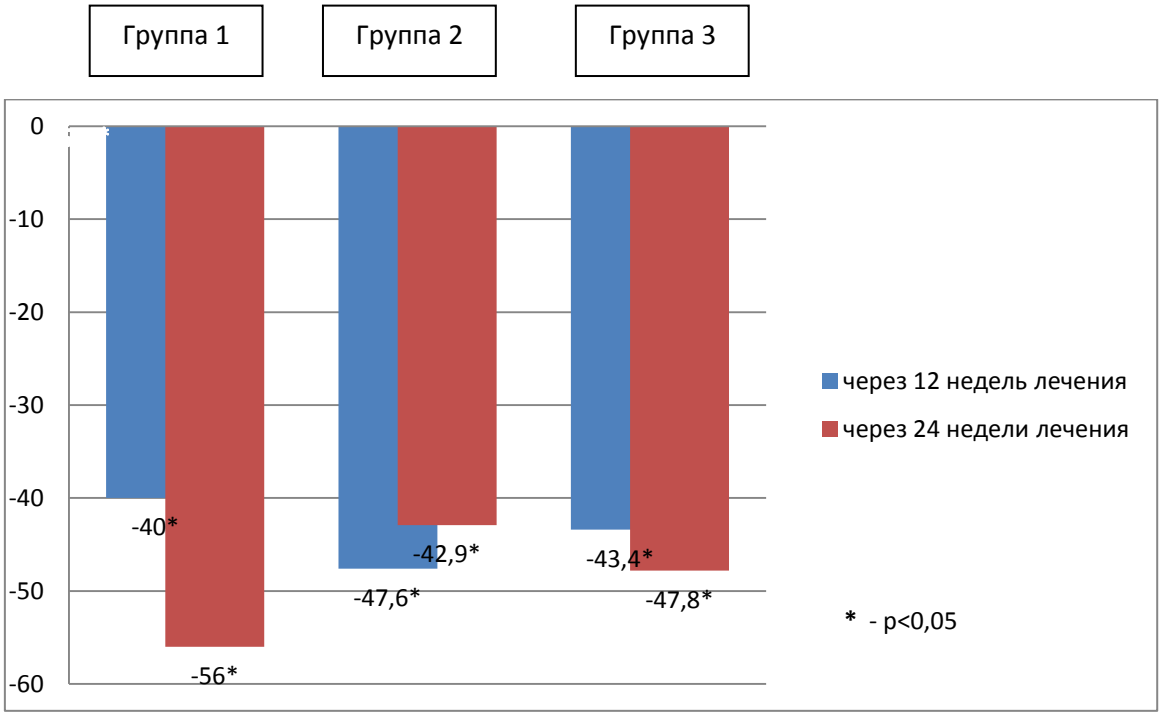


Рис.4.3. Динамика среднего функционального класса стенокардии под влиянием лечения никорандилом, изосорбида динитратом и изосорбида-5-мононитратом

4.3.3. Сравнительная антиангинальная и антиишемическая эффективность никорандила, изосорбида динитрата и изосорбида-5-мононитрата у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа по данным пробы с дозированной физической нагрузкой

Результаты выполнения ВЭМ-теста больными ИБС и СД2 до начала лечения никорандилом, ИСДН и И5МН были сопоставимы и представлены в табл.4.8.

Таблица 4.8.

Результаты выполнения пробы с дозированной физической нагрузкой больными ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа до начала лечения никорандилом, изосорбида динитратом и изосорбида-5-моонитратом

Показатель	1 группа	2 группа	3 группа
Время нагрузки, сек	279,5±42,7	281,3±45,6	277,5±44,4
Общий объем выполненной работы, Вт х мин	179,4±48,3	183,4±47,7	178,8±49,7
Суммарная величина смещения сегмента ST, мм	1,54±0,53	1,56±0,55	1,56±0,58
Время до развития приступа стенокардии или до появления депрессии сегмента ST на 1 мм, сек	222,8±26,7	224,2±27,1	222,5±27,5
Время восстановления ЭКГ до исходной, сек	226,8±81,3	227,1±87,2	226,2±84,8

Оценка антиангинальной и антиишемической эффективности сравниваемых препаратов проводилась по изменению времени до начала приступа или депрессии сегмента ST через 12 и 24 недели лечения.

Динамика средней продолжительности нагрузки до появления приступа стенокардии или депрессии сегмента ST под влиянием лечения никорандилом, ИСДН и И5МН представлена на рис.4.4.

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% ($p<0,05$) и составила 322,8±28,4 и 360,4±29,5 сек, соответственно. В группе ИСДН через 12 недель лечения продолжительность нагрузки увеличилась на 47,6% ($p<0,05$), составив 331,1±31,4 сек, но через 24 недели прирост данного показателя составил 42,8% (320,3±29,7 сек; $p<0,05$), 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, что составило 325,9±30,6 и 333,4±28,7 сек, соответственно.

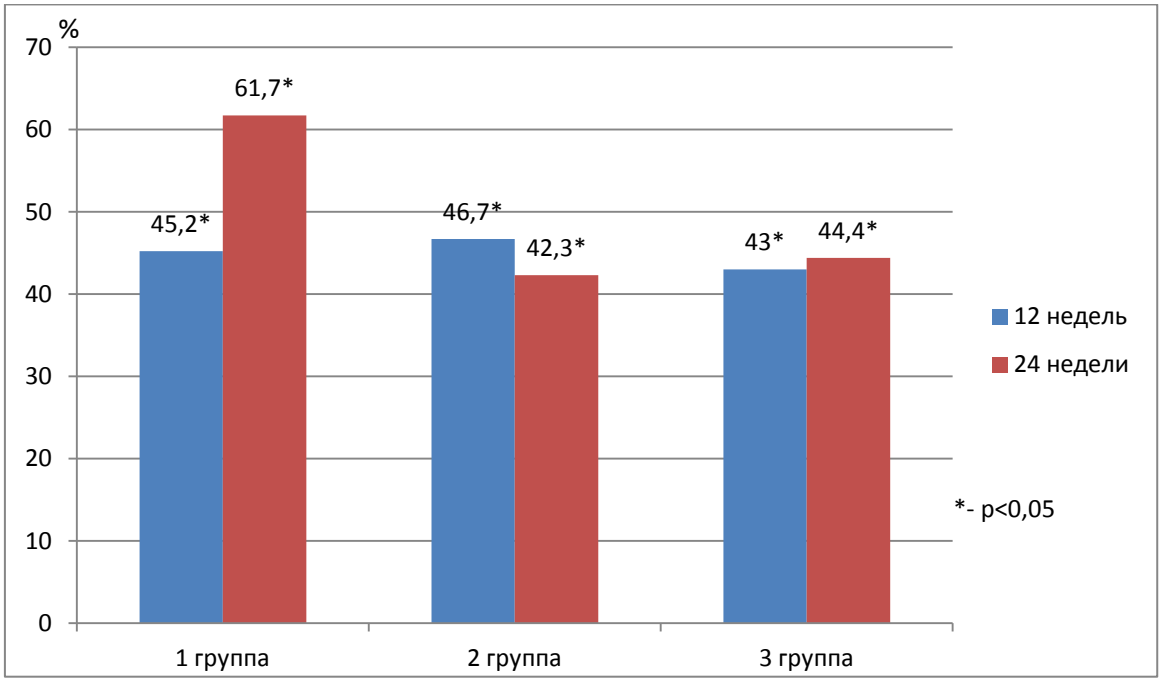


Рис.4.4. Динамика средней продолжительности нагрузки до появления приступа стенокардии или депрессии сегмента ST у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа под влиянием лечения никорандилом, изосорбида динитратом и изосорбида-5-мононитратом

Отдельно проанализирован такой показатель, как 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 ИСМН. 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 (рис.4.5.).

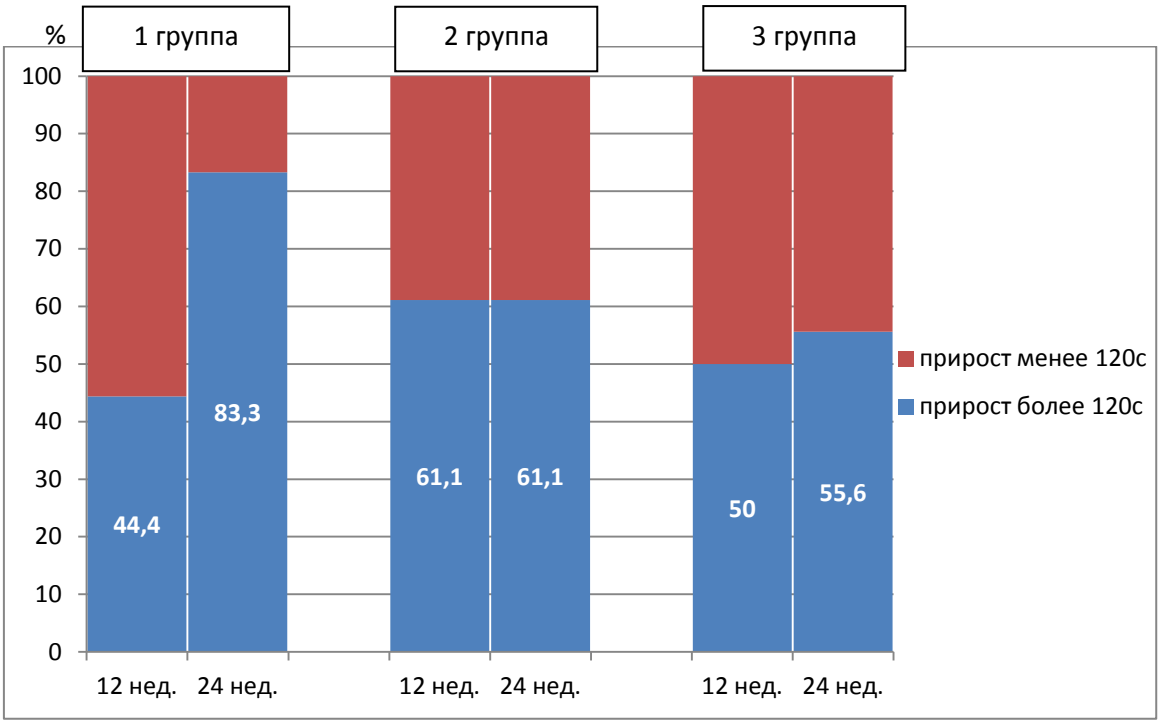


Рис.4.5. Динамика прироста продолжительности нагрузки 120 сек и более у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа под влиянием лечения никорандилом, изосорбида динитратом и изосорбида-5-мононитратом по данным велоэргометрического теста

4.3.4. Сравнительная эффективность никорандила, изосорбида динитрата и изосорбида-5-мононитрата у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа по влиянию на функцию эндотелия

Для оценки влияния никорандила, ИСДН и И5МН на функцию эндотелия у больных ИБС и СД2 были проанализированы показатели допплерометрического исследования у больных с СД2 в подгруппах больных, принимавших соответственно никорандил, ИСДН и И5МН, через 12 и 24 недели лечения указанными препаратами. Результаты сравнительного анализа представлены в табл.4.9.

Таблица 4.9.

Допплерометрические показатели плечевой артерии у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа в пробе с реактивной гиперемией и нитроглицерином после 12-ти и 24-х недель лечения никорандилом, изосорбида динитратом и изосорбида-5-мононитратом.

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

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

При проведении допплерометрии плечевой артерии у больных ИБС и СД2 в фазу окклюзии ДПА уменьшился в группе никорандила через 12 недель на 14,95±4,50%, а через 24 недели на 15,01±3,3; в группе ИСДН через 12 недель ДПА в фазе окклюзии также уменьшился на 15,7±3,62, но через 24 недели это уменьшение было менее значимым и составило 15,7±3,22. В группе ИСМН через 12 и 24 недели лечения ДПА в фазу окклюзии уменьшился на 14,07±4,3% и 14,36±3,7, соответственно. Прирост ДПА в фазу реактивной гиперемии через 12 недель лечения в группах ИСДН и ИСМН был больше, чем в группе никорандила: 9,56±0,33% ($p<0,05$) и 9,7±0,37% ($p<0,05$) против 7,52±1,20% ($p<0,05$), соответственно. Однако через 24 недели в группе никорандила отмечено значительное увеличение прироста ДПА в фазу реактивной гиперемии до 10,45±2,10% ($p<0,05$), тогда как в группе ИСМН прирост ДПА был ниже и составил 10,0±0,35% ($p<0,05$), а в группе ИСДН прирост ДПА в фазу реактивной гиперемии даже несколько уменьшился и составил 9,13±0,31.

Лечение никорандилом, ИСДН и ИСМН приводило к снижению влияния НГ на эндотелийнезавивисмую вазодилатацию. Через 12 недель лечения прирост ДПА после пробы с НГ в группе ИСДН составил 11,62±1,25% ($p<0,05$), в группе ИСМН 12,91±2,05% ($p<0,05$), а в группе никорандила - 15,0±1,40 ($p<0,05$). Через 24 недели лечения прирост ДПА после пробы с НГ в группе ИСДН и ИСМН снизился и составил 9,92±2,15%, и 12,53±1,98, соответственно, тогда как в группе никорандила, напротив, этот показатель увеличился и составил 16,1±3,0% ($p<0,05$).

Анализ исходных показателей допплерометрии плечевой артерии выявил наличие дисфункции эндотелия (прирост ДПА в фазу РГ менее 10%) у 15 (83,3%), 15 (83,3%) и 16 (88,9%) больных в группах никорандила, ИСДН и И5МН, соответственно. Через 12 недель лечения в группе никорандила ЭД выявлена у 13 (72,2%) больных, а при продолжении лечения до 24 недель признаки ЭД зарегистрированы у 11 (61,1%) больных. В группа ИСДН через 12 недель лечения дисфункция эндотелия выявлена у 14 (77,8) больных; через 24 недели лечения данный показатель не изменился. В группе И5МН дисфункция

эндотелия выявлена у 15 (83,3%) и 14 (77,8%) больных через 12 и 24 недели лечения.

Таким образом, выявлено значительное преимущество никорандила перед традиционными нитропрепаратами во влиянии на функцию эндотелия у больных ИБС со стабильной стенокардией и СД2.

Глава 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью настоящего исследования явилась оптимизация фармакотерапии стабильной стенокардии напряжения на основе сравнительного определения возможностей фармакологической коррекции коронарного резерва и эндотелиальной дисфункции с помощью нитропрепаратов и активатора калиевых каналов никорандила.

Дизайн исследования предполагал несколько этапов работы. На I этапе проводился тщательный анализ записей амбулаторных карт больных ИБС, наблюдающихся в амбулаторно-поликлинических учреждениях г. Москвы (ГБУЗ г.Москвы «Городская поликлиника №2 ДЗМ» и ФГБУ «Больница с поликлиникой» УД Президента РФ). Анализ медицинских записей проводился с помощью специально разработанной для настоящего исследования карты. Согласно этой информационной карте, фиксировались следующие данные: возраст, пол, длительность ИБС, наличие/отсутствие стенокардического синдрома (частота приступов стенокардии в неделю), степень тяжести стенокардии (ФК), наличие/отсутствие перенесенного ИМ, наличие/отсутствие рентгеноэндоваскулярного вмешательства (АКШ, стентирование), наличие осложнений (ХСН, нарушения сердечного ритма), сопутствующая патология, лекарственная терапия, потребность в короткодействующих нитратах. На данном этапе исследования были проанализированы 1206 амбулаторных карт больных ИБС.

Результаты проведенного анализа подтвердили более высокую распространенность ИБС у мужчин. Стенокардия напряжения, в основном, была представлена II (65,4%) и III (31,6%) функциональными классами. Среднее значение частоты приступов стенокардии и потребности в нитратах у больных в неделю было 5,8±1,1 и 4,1±1,6 соответственно.

Наряду со стандартной базисной терапией ИБС, включающей применение антиагрегантов (98,2% больных), статинов (87,6% больных) и бета-

адреноблокаторов (87,6% больных), выявлена высокая частота дополнительного назначения в амбулаторной практике антиангинальных/антиишемических лекарственных средств (53,6%): нитраты - 50,2% (ИСДН – 29,6%, ИСМН – 20,6%), ивабрадин – 1%, никорандил – 2,5%.

Несмотря на отсутствие до настоящего времени доказательной базы по эффективности органических нитратов, они продолжают активно использоваться для профилактики и купирования ангинозных приступов у больных стабильной стенокардией напряжения. Однако целесообразность и безопасность назначения нитратов, по-прежнему, является предметом дискуссий. Антиангинальная и антиишемическая эффективность бета-адреноблокаторов и антагонистов кальция сопоставима с эффективностью нитратов, однако зачастую не приводит к полному устранению ангинозных приступов. По данным ряда российских эпидемиологических исследований большинство наших пациентов со стенокардией продолжают получать именно нитраты: в исследовании «ПОРА» (2008г.) 81,6% получали нитраты, в исследовании «ПЕРСПЕКТИВА» (2010г.) частота назначения нитратов составила 53,3%.

Таким образом, результаты нашего исследования подтверждают высокую потребность в дополнительном назначении к базисной терапии ИБС антиангинальных/антиишемических средств для купирования и профилактики ангинозных приступов у больных со стабильной стенокардией II-III ФК в условиях амбулаторной практики.

Традиционное назначение нитратов к базисной терапии ИБС, как уже указывалось ранее, дискутабельно, в связи с рядом отрицательных моментов, которые характеризуют данную группу лекарственных средств. Одним из них является развитие толерантности к нитратам с различной степенью ее вариативности у разных пациентов [32]. Второй немаловажный момент - наличие побочных явлений, наиболее частым из которых является головная боль, вызванная приемом препаратов этой группы.

На этом фоне изучение и применение нового препарата группы активаторов калиевых каналов - никорандила, обладающего доказанной

антиантинальной/антиишемической эффективностью крайне актуально.

На II этапе исследования нами были отобраны пациенты, страдающие ИБС со стабильной стенокардией напряжения, нуждающиеся в антиангинальной терапии, но не получающие нитропрепараты или никорандил. Пациенты, соответствующие критериям включения/исключения из исследования, изъявившие желание участвовать в исследовании и подписавшие письменное добровольное информированное согласие, были включены в настоящее исследование.

На III этапе исследования планировалось сравнить влияние никорандила, ИСДН и И5МН на структуру стенокардического синдрома у пациентов со стабильной стенокардией II-III ФК, оценить антиангинальную/антиишемическую эффективность указанных препаратов с помощью анализа данных ВЭМ-теста и ХМ-ЭКГ. Также проанализировать влияние никорандила, ИСДН и И5МН на функцию эндотелия исследуемых и оценить влияние препаратов на качество жизни больных стабильной стенокардией напряжения II-III ФК с помощью опросника общего здоровья (GHQ-28) и опросника SAQ (The Seattle Angina Questionnaire).

В исследование включены 126 пациентов, страдающих стабильной стенокардией напряжения II-III ФК. Пациенты произвольно были разделены на 3 группы: 1 группа никорандила (n=43), 2 группа ИСДН (n=41) и 3 группа И5МН (n=42). Длительность лечения составила 24 недели. Контрольные визиты проводились через 12 и 24 недели лечения.

Исходные данные показали, что среднее количество приступов стенокардии в неделю (3,8±1,2, 3,5±1,1, 3,6±1,1) и средняя потребность в короткодействующем НГ в неделю (3,7±1,3, 3,9±0,7, 4,0±1,2) перед началом лечения не имели достоверных различий в группе никорандила, ИСДН и И5МН соответственно. На что также указывает процентное распределение пациентов по частоте приступов стенокардии, а именно; в 1-ой группе у 9 пациентов (21%) зафиксировано 5 и более приступов в неделю, у 26 пациентов (60%) – 3-4 приступа в неделю и у 8 пациентов (19%) – 2 и менее приступов в неделю; во 2-

ой группе 5 и более приступов в неделю было у 7 пациентов (17%), 3-4 приступа в неделю - у 28 пациентов (68%) и 2 и менее приступов в неделю – у 6 пациентов (15%); в 3 группе 8 пациентов (19%) имели 5 и более приступов в неделю, у 25 больных (60%) – 3 или 4 приступа, 2 и менее приступа в неделю было 9 больных (21%). Схожая картина наблюдалась и в средней потребности в НГ. В 1 группе 5 и более таблеток в неделю в группе никорандила принимали 7 больных (16,3%), 3-4 таблетки - 27 больных (62,7%), 2 и менее - 9 пациентов (21%). Во 2 группе 5 и более таблеток НГ принимали также 7 больных (17,1%), 3-4 таблетки – 29 больных (70,7%), 2 и менее – 5 пациентов (12,2%). В группе 3 5 и более таблеток НГ принимали также 10 больных (23,8%), 3-4 таблетки – 28 больных (66,7%), 2 и менее – 4 пациента (9,5%).

После 12-ти недельной терапии никорандил, ИСДН и И5МН показали одинаковую антиангинальную эффективность, о чем свидетельствуют полученные цифры среднего количества приступов стенокардии: в 1 группе - 1,8±1,6 в неделю, во 2 - 1,5±1,4, в 3 - 1,6±1,4 без достоверных межгрупповых различий. Процентное снижение от исходных данных при этом следующее: на 52,6%($p<0,05$) уменьшилось количество приступов в группе никорандила, на 57,1% ($p<0,01$) в группе ИСДН и на 55,6%($p<0,05$) в группе И5МН. Динамика потребности в короткодействующих нитратах показывает аналогично сходную эффективность во всех группах.

К концу 12-ой недели лечения опрос пациентов показал, что в группе никорандила потребность в НГ в неделю составила 1,7±1,4, в группе ИСДН - 1,3±1,1, в группе И5МН - 1,3±1,2 без достоверных межгрупповых различий. От первоначальных данных в 1 группе потребность снизилась на 54,1% ($p<0,05$), во 2 группе – на 66,7% ($p<0,01$), в 3 группе – на 67,5% ($p<0,01$). Таким образом, через 12 недель лечения активатор калиевых каналов никорандил и нитропрепаты ИСДН и И5МН имели равнозначную достоверную антиангинальную эффективность у пациентов со стабильной стенокардией II-III ФК.

Однако после 24-х недель терапии антиангинальная эффективность никорандила продолжала расти. Среднее количество приступов стенокардии в неделю достоверно снизилось на 92,1% ($p<0,01$) от исходного и на 39,5% ($p<0,05$) от 12-ти недельного результата и составило 0,3±0,05. Тогда как в группе ИСДН эффективность статистически незначимо уменьшилась по отношению к данным 12-ти недель и составила 1,7±1,2 или -51,4% ($p<0,05$ к исходному результату). В группе И5МН практически не наблюдалась динамика показателей к концу 24 недели. Среднее количество приступов в неделю изменилось незначительно (1,5±1,3). Процент снижения составил -58,3% ($p<0,05$ от исходных цифр). Данные по среднему количеству приступов в неделю коррелировали с данными по среднему количеству таблеток НГ в неделю, принимаемых пациентами для купирования приступов. В группе никорандила к концу 24 недели потребность в НГ снизилась и составила 0,4±0,05 или -89,2% ($p<0,001$ от исходных данных), что достоверно ниже ($p<0,05$), чем после 12-ти недельной терапии. Тогда как в группе ИСДН и И5МН динамика была статистически незначима и сравнима с 12-ти недельными данными. В группе ИСДН средняя потребность составила 1,5±0,9 или -61,5% ($p<0,05$ к исходным данных), то есть несколько увеличилась по сравнению с цифрами 12-ти недельной терапии. В группе И5МН разница в результатах 24-х недельной терапии почти не наблюдалась (1,3±0,4 или -67,5%, $p<0,05$ к исходным данным).

Резюмируя полученные данные, можно утверждать, что антиангинальная эффективность активатора калиевых каналов никорандила в течение 12-ти недель сравнима с ИСДН и И5МН. Однако, в отличие от нитропрепаратов, при более длительном 24-х недельном приеме никорандила не возникает развитие толерантности [158,164].

Этим объясняется дальнейший рост эффективности никорандила, который характеризуется достоверным снижением количества приступов стенокардии в неделю и снижение потребности в приеме короткодействующего НГ в неделю после 4 месяцев лечения в сравнении с ИСДН и И5МН. Отсутствие толерантности к препарату возможно связано с наличием двойного механизма

действия, а именно: сочетания нитратоподобных свойств и способности открывать калиевые каналы.

Препараты ИСДН и И5МН не имели статистически значимый прирост эффективности к концу исследования. После 24-х недель наблюдалось недостоверное снижение антиангинального эффекта ИСДН в сравнении с 12-ти недельными данными. Показатели И5МН после 24-х недель лечения были сопоставимы с 12-ти недельными. Достоверного различия между этими группами не наблюдалось. То есть эффективность препаратов сохранилась на прежнем уровне.

Распределение пациентов к 24 неделе в группах по ФК стенокардии стенокардии в неделю выглядело следующим образом: в группе никорандила у 37 больных (86%) симптомы стенокардии отсутствовали, у 6 больных (14%) регистрировалось от 1 до 2 приступов в неделю; в группе ИСДН 28 пациентов (66,7%) не имели жалоб на ангинозные боли, 11 (26,2%) – от 1 до 2 приступов в неделю, 3 пациента (7,1%) отмечали 3 и более ангинозных приступов в неделю; в группе И5МН 30 пациентов (71,4%) - без приступов, 11 пациентов (26,2%) – от 1 до 2 в неделю и 1 пациент (2,4%) отмечал 3 и более приступов в неделю.

До начала лечения в группе никорандила распределение больных по ФК выглядело следующим образом: в группе никорандила у 37(86,0%) пациентов определялся I ФК стенокардии и у 6 (14,0%) пациентов диагностировался II ФК; у пациентов, принимающих ИСДН, у 29 (70,7%) больных определялся I ФК, у 10 (24,4%) пациентов сохранялся II ФК и у 2 (4,9%) определялся III ФК; в группе И5МН у 29 (69,0%) пациентов определялся I ФК и у 13 (31,0%) пациентов – II ФК стенокардии.

Для анализа динамики толерантности к физической нагрузке пациентов со стабильной стенокардией II-III ФК всем был проведен ВЭМ-тест до начала лечения, после 12-ти и после 24-х недель терапии никорандилом, ИСДН и И5МН. Полученные исходные результаты в трех группах были сопоставимы. Оценка толерантности к физической нагрузке осуществлялась путем анализа показателя времени до начала приступа или депрессии сегмента ST.

После 12-ти недель наблюдался достоверно значимый прирост времени во всех группах (47,3% в группе никорандила, 46,7% в группе ИСДН и 43% в группе И5МН, p<0,001 во всех случаях). Между собой показатели групп достоверно не различались. Эти данные коррелируют с показателями антиангинальной эффективности препаратов после 12-ти недель лечения.

К концу 24-й недели была проведена заключительная проба с дозированной физической нагрузкой. В группе никорандила наблюдался дальнейший прирост среднего показателя времени до начала приступа или депрессии сегмента ST, статистически значимый по сравнению с данными 12-ти недель исследования и составил 62,6% от исходных данных (p<0,001). В группе ИСМН к концу 24-й недели наблюдалось недостоверное снижение среднего показателя времени (42,3%) в сравнении с 12-ти недельными данными. Показатель группы И5МН был сопоставим с цифрами 12-ти недельного исследования и составил 44,4%. Улучшение переносимости физической нагрузки у пациентов, принимающих никорандил также может быть обусловлено отсутствием толерантности к этому препарату и возрастанию антиангинального эффекта при длительном лечении.

Кроме того, был проанализирован показатель прироста нагрузки на 120сек и более, который свидетельствует о высокой антиангинальной эффективности терапии. Данные показали, что наибольший процент пациентов, достигших этих цифр к концу 24 недели, был в группе никорандила (81,4%), против 61% в группе ИСДН и 57,1% в группе И5МН.

Сравнительную эффективность никорандила, ИСДН и И5МН также характеризует динамика ФК стенокардии исследуемых больных. Данный показатель исходно был сопоставим во всех группах Динамика ФК после 24-недель лечения также отражает нарастание антиангинального/ антиишемического действия в группе никорандила, при отсутствии дальнейшего роста в двух других группах. Таким образом, оценка динамики ФК стенокардии также отражает заданный в начале исследования тренд, а именно: после 12-ти недель терапии в трех исследуемых группах пациентов наблюдается

статистически значимое и сопоставимое между собой уменьшение данного показателя. Но после 24-х недель никорандил продолжал показывать рост эффективности, что характеризуется достоверным снижением анализируемого показателя, тогда как в группах ИСДН и И5МН дальнейшей динамики практически не наблюдается.

Для оценки антиишемической эффективности терапии никорандилом, ИСДН и И5МН было проведено суточное холтеровское мониторирование ЭКГ пациентов до начала исследования, после 12-ти и после 24-х недель. Анализ осуществлялся с помощью сравнения показателей количества эпизодов болевой и безболевой ишемии за сутки, средней их продолжительности и интеграла смещения сегмента ST в исследуемых группах. До начала приема препаратов в группах эти показатели достоверно не различались. Динамика всех изучаемых характеристик после 12-ти недель применения никорандила, ИСДН и И5МН была сопоставима. Так, среднее количество эпизодов болевой и безболевой ишемии достоверно уменьшилось во всех группах после 3 месяцев терапии (в группе 1 - на 44% ($p<0,05$), в группе 2 – на 47,8% ($p<0,05$), в группе 3 на 48% ($p<0,05$) при недостоверном межгрупповом различии). Средняя продолжительность эпизодов ишемии также снизилась и достоверно не различалась между группами: в группе никорандила процент снижения составил 31,5% ($p<0,0001$); в группе ИСДН -33,2% ($p<0,0001$); в группе И5МН – 30,5% ($p<0,0001$). Схожая картина наблюдалась через 12 недель и при анализе показателя среднего интеграла смещения сегмента ST. На 74,2% ($p<0,0001$) произошло снижение в группе 1, на 78,5% в группе 2 и на 77,3% в группе 3. Достоверных межгрупповых различий также не было получено.

Полученные результаты говорят о том, что никорандил, ИСДН и И5МН обладают выраженной и практически сопоставимой антиишемической эффективностью после 12-ти недель лечения пациентов со стенокардией напряжения II-III ФК.

По окончании 24-х недель терапии никорандил демонстрирует дальнейшую динамику всех исследуемых показателей. Число эпизодов болевой

и безболевой ишемии миокарда продолжало снижаться и составило -88% ($p<0,001$) от исходных данных, что соответствует разнице в 44% от результатов 12-ти недель ($p<0,01$). Средняя продолжительность эпизодов ишемии также достоверно уменьшилась на 48,1% ($p<0,01$ при сравнении с показателем 12-ти недель внутри группы. Аналогичная динамика выявлена и при анализе среднего значения интеграла смещения сегмента ST, полученного после терапии никорандилом, который отражает статистически значимое снижение и после 24-х недель лечения (-85,9%, $p<0,05$ при сравнении с данными 12-ти недель внутри группы).

В группе ИСДН при продолжении терапии до 24-х недель наблюдалось недостоверное увеличение среднего количества эпизодов ишемии (-34,8%), то есть динамика была незначитеьной. Подобная картина характерна и для показателя средней продолжительности эпизодов ишемии, и для интеграла смещения сегмента ST. Изосорбида динитрат недостоверно хуже в сравнении с данными 12-ти недель лечения влиял на продолжительность эпизодов ишемии и интеграл смещения сегмента ST, что показывает меньший процент снижения полученных результатов внутри группы через 24 недели (-29,9% и -75% соответственно). В группа И5МН после 24-х недель не выявлено какой-либо динамики среднего количества эпизодов ишемии в сутки. Изменение показателей средней продолжительности эпизодов ишемии и интеграла смещения ST недостоверно улучшились спустя 24 недели.

Таким образом, данные, полученные в группе никорандила, демонстрируют дальнейший прирост антиишемической эффективности препарата при более длительном лечении, что не наблюдается в группах ИСДН и И5МН.

Установлено, что дисфункция эндотелия является одним из факторов в развитии и прогрессировании атеросклероза и ИБС [47,99]. Прирост диаметра плечевой артерии в фазу реактивной гиперемии менее 10% говорит о наличии ЭД. В связи с этим мы поставили задачу оценить функцию эндотелия у всех включенных пациентов и исследовать сравнительное влияние на нее

никорандила, ИСДН и И5МН. Для этого пациентам всех групп было произведено допплерометрическое исследование плечевой артерии, в ходе которого были произведены проба с РГ и проба с НГ. Исследование проводилось трижды: до начала приема препаратов, после 12-ти недель терапии и после 24-х недель. Результаты исходной пробы показали, что 98 (78, 6%) пациентов со стенокардией напряжения II-III ФК имели ЭД. Таким образом, дальнейший анализ функции эндотелия после лечения никорандилом, ИСДН и И5МН мог бы позволить нам оценить степень их влияния на важный патогенетический механизм ИБС [127].

Кроме того, мы установили, что имеется отрицательная корреляция между ФК стенокардии и выраженностью дисфункции эндотелия. То есть, чем больше ФК стенокардии напряжения, тем ниже прирост ДПА в фазу РГ (r=-0,63). Такую же связь мы установили между приростом ДПА и длительностью ИСБ у исследуемых пациентов (r=-0,59), что показывает подтверждает обратную зависимость степени выраженности дисфункции эндотелия от длительности заболевания.

Исходные данные исследования функции эндотелия были сопоставимы. Оценка ДПА после 12-ти недель терапии показывает схожие результаты во всех группах без достоверных межгрупповых различий. Также наблюдается статистически значимый прирост ДПА по отношению к исходным показателям в каждой из групп (1 группа – 16,7%, 2 группа- 16,5% 3 группа – 16%, $p<0,05$ во всех случаях). Это показывает нам, что наряду с нитратами [6], активатор калиевых каналов никорандил также способен оказывать выраженное влияние на эндотелиальную недостаточность после 12-ти недель терапии. Но, так как механизм действия нитропрепаратов основан на компенсации эндогенного дефицита NO, длительный прием постепенно подавляет функцию эндотелия, как любая заместительная терапия. Поэтому после 24-х недель дальнейшего достоверного увеличения DДРГ в группах ИСДН и И5МН не наблюдается. В группе ИСДН мы зафиксировали статистически незначимое снижение DДРГ (15,7%). В группе И5МН недостоверный прирост (16,3%) при отсутствии

статистически значимых различий между ними. Никорандил же показывает дальнейшую нормализацию эндотелиальной функции, что выражается в достоверном приросте ДПА в фазу реактивной гиперемии (21,1%, $p<0,05$ по отношению к данным 12-ти недель внутри группы). Вероятно, динамика влияния на функцию эндотелия связана с отсутствием толерантности к никорандилу [212, 164], что объясняет уникальный двойной механизм действия этого препарата.

Показатели ДПА при приеме 500 мг нитроглицерина сублингвально (DДНГ) после 12-ти и 24-х недель лечения отражают картину снижения чувствительности к экзогенным нитратам. Наблюдается уменьшение DДНГ во всех группах без достоверных межгрупповых различий: в группе 1 – 13,4%, в группе 2 – 14,4% и группе 3- 13,4% после 12-ти недель терапии. После 24-х недель данные DДНГ составили 10,7% в 1 группе, 11,9% во второй группе и 11,3% в 3 группе.

Полученные результаты подтверждают способность никорандила влиять на ЭД сопоставимо с нитропрепаратами при непродолжительном лечении. При более длительной терапии эффект никорандила достоверно возрастает, что нельзя сказать о ИСДН и И5МН, которые не показывают дальнейшей нормализации функции эндотелия.

В современной медицинской практике важным аспектом терапии пациентов, страдающих хроническими патологий, является улучшение их КЖ, то есть субъективного восприятия пациентом заболевания. Влияние никорандила на качество жизни оценивали по результатам опросников SAQ и GHO. Пациенты всех групп самостоятельно заполняли данные опросники в начале исследования и по окончании.

Известно, что опросник SAQ был представлен J. Spertus и соавт. в 1992 г. Суть опросника заключается в проведнии оценку КЖ пациентов со стено-кардией по следующим 5 шкалам: PL (Physical Limitation —шкала ограничений физических нагрузок), AS (Angina Stability — шкала стабильности стенокардии), AF (Angina Frequency —шкала частоты приступов TS (Treatment Satisfaction — шкала удовлетворенности лечением), DP (Disease Perception — шкала отношения

к болезни). Качество жизни по всем 5 шкалам опросника SAQ измеряют в процентах: чем больше значение, тем выше КЖ. Результаты исходного заполнения в трех исследуемых группах были сопоставимы. При более детальном анализе было выявлено, что наименьшие показатели во всех группах были в шкалах удовлетворенности лечением (TS) и отношения к болезни (DF). То есть в показателях, которые отражают психологический компонент здоровья.

После 24-х недель терапии достоверно улучшились показатели КЖ по всем 5 шкалам. Так, по шкале ограничения физической нагрузки (PL) прирост показателей КЖ в группе никорандила составил 62,7%, в группе ИСДН - 55%, в группе И5МН - 58,4% (без достоверных межгрупповых различий). Подобная динамика наблюдалась во всех группах по шкалам удовлетворенности лечением (TS) и отношения к болезни (DS). Прирост показателей КЖ 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 группе 2 (51,4%, 41,8%) и в группе 3 (52,7% ,44,7%) ($p<0,05$ во всех случаях).

Опросник GHQ28 включает 4 шкалы: соматические симптомы, тревогу и бессонницу, социальную дисфункцию и депрессию. С помощью этого опросника мы планировали оценить психологическое благополучия исследуемых пациентов. Изначально данных трех групп были сопоставимы между собой. Пациенты показали высокие баллы по всем 4 шкалам. Наивысшие показатели были отмечены по шкалам соматизации и социальной дисфункции. В 1 группе составляли 11,8 и 13,2 баллов, в группе 2 - 12,1 и 13,5 баллов, в 3 группе 12,7 и 13,8 баллов соответственно. После 24 недель терапии во всех группах больных отмечено статистически значимое улучшение показателей. Выявлено максимальное снижение уровня соматизации (улучшение) на 41,5% в группе 1 в сравнении с двумя другими группами (на 19,8% в группе 2 и на 22,8% в группе 3) при достоверном межгрупповом различии ($p<0,05$).

Полученные результаты показали нам, что пациенты, страдающие стенокардией напряжения II-III ФК, имеют значительное снижение физического и психологического компонентов качества жизни. Использование никорандила,

ИСДН и И5МН для лечения таких пациентов оказывает достоверное положительное влияние на показатели КЖ. Терапия активатором калиевых каналов никорандилом имеет преимущества перед нитропрепаратами, показывая лучший эффект на физический компонент здоровья, что, как следствие, отражается на психологическом компоненте.

Оценка безопасности терапии никорандилом в сравнении с ИСДН и И5МН была одним из важнейших моментов исследования. Критериями оценки был контроль ЭКГ, лабораторных анализов до начала терапии и после 24 недель лечения. Также проводилась оценка переносимости лечения на основании регистрации побочных действий, степени их выраженности и времени возникновения от момента начала активного лечения.

Анализ всех критериев показал, что терапия никорандилом, ИСДН и И5МН эффективна и безопасна. За время лечения исследуемыми препаратами не зарегистрировано отрицательной динамики ЭКГ. Показатели биохимического анализа крови до начала исследования сопоставимы. Данные общего анализа мочи до и после исследования – без значимой динамики. Очень хорошая переносимость отмечена у 34 пациентов (79,1%) группы никорандила , 25 пациентов (61%) группы ИСДН и у 27 пациентов (64,3%) группы И5МН; хорошая переносимость была у 9 пациентов (20,9%) группы никорандила, у 14 пациентов (34,1%) группы ИСДН и у 14 пациентов (33,3%). Удовлетворительной переносимость была у 2-х пациентов (5%) группы ИСДН и у 1 пациента (2,4%), где было необходимо снизить дозу препаратов, так как пациентов беспокоила головная боль. При снижении дозы побочный эффект исчезал. Отмены препаратов во всех группах не потребовалось. Основным побочным эффектом во всех группах была головная боль. Реже данных побочных эффект встречался в группе никорандила (9,3%). Для групп ИСДН и И5МН данный показатель был выше и составил 24,4% и 26,2% соответственно. Чаще всего головная боль проходила самостоятельно. Но 2 пациентам, принимающим ИСДН и 1 пациенту, принимающему И5МН, понадобилась корректировка дозы для

устранения побочного эффекта. Остальные побочные эффекты были непродолжительными и проходили самостоятельно.

Таким образом, активатор калиевых каналов никорандил при выраженной антиангинальной и антиишемической эффективности обладает лучшей, чем нитропрепараты переносимостью.

При планировании настоящего исследования не предполагалось проводить отдельного изучения возможностей коррекции коронарного резерва и эндотелиальной дисфункции у больных ИБС и СД2. Однако при анализе всех включенных в исследование пациентов была выявлена значительная часть больных, страдающих СД2 (19,8%).

По данным последних эпидемиологических исследований, проведенных во многих странах, численность пациентов с СД в течение последнего десятилетия повсеместно увеличилась более, чем в 2 раза, и к концу 2015 года достигла 415 млн человек. Согласно прогнозам Международной диабетической федерации (IDF) к 2040 году СД будет страдать 642 млн. человек [27]. В Российской Федерации, как и во всем мире, отмечается значительный рост заболеваемости СД. Согласно данным федерального регистра СД в РФ к началу 2017г. на диспансерном учете состояло 4.35 млн. человек (3,0% населения), из них: 92% (4 млн.) - СД 2 типа, 6% (255 тыс.) - СД 1 типа и 2% (75 тыс.) - другие типы СД. Однако эти данные, к сожалению, не отражают истинное количество больных, поскольку учитывают только официально выявленные и зарегистрированные случаи заболевания.

Результаты российского эпидемиологического исследования NATION подтверждают, что реально диагностируется лишь 50% всех случаев СД 2 типа. Таким образом, истинное число больных СД в РФ не менее 8-9 млн. человек (около 6% населения) [27]. Помимо этого, в течение последних десятилетий одной из наиболее значимых проблем мирового здравоохранения является высокая частота ССЗ у больных СД2. Именно кардиоваскулярные осложнения сегодня рассматриваются в качестве ведущей причины смертности больных СД2.

Указанное обстоятельство послужило основанием для проведения сравнительной оценки характера клинических проявлений ИБС, результатов пробы с дозированной физической нагрузкой, особенностей функции эндотелия и возможностей фармакологической коррекции коронарного резерва у больных стабильной стенокардией напряжения с наличием или отсутствием СД2.

Распределение пациентов по гендерному признаку в группах больных с наличием или отсутствием СД2 было различным. Так в группе больных СД2 было больше женщин, чем мужчин (56,0% против 44,0%), тогда как в группе без СД2 преобладали мужчины (60,4% и 39,6%). Согласно ранее проведенным исследованиям частота возникновения ИБС у мужчин и женщин с СД сравнительно одинакова, тогда как у лиц, не имеющих СД, ИБС чаще развивается у мужчин. Иными словами, поскольку частота ССЗ у мужчин с СД в 2–3 раза, а у женщин в 3–5 раз выше, чем у лиц без СД, наличие СД у женщин переводит их в группу более высокого риска развития ИБС. Пациенты в группе с СД2 были моложе, однако без достоверной разницы по показателю среднего возраста (54,1±7,8 против 59,8±10,5 лет).

Ранее установлено, что наличие диабета ассоциировано с риском развития повторных ИМ [3]. После перенесенного ИМ до 55% больных СД2 переносят фатальные осложнения в ближайшие 5 лет, в то время как у больных без СД они наступают в 30% случаях, а повторный ИМ развивается у больных СД2 на 60% чаще, чем у больных, не имеющих СД2 [2]. В нашем исследовании в группе больных ИБС с СД2 частота повторного ИМ в анамнезе составила 33,3% против 11,1% в группе больных.

В многочисленных исследованиях и трудах, посвященных особенностям ИБС при СД, указывается на то, что ранняя диагностика ИБС у пациентов с СД затруднена в связи с большим количеством безболевых форм (до 50% больных), снижением диагностической значимости ЭКГ покоя и нагрузочных тестов при СД [29]. Частота безболевой ишемии миокарда у больных СД превышает в 2-4 раза таковую у лиц без диабета [54], а классические признаки стенокардии появляются у больных СД уже при наличии выраженного поражения

коронарной системы. До этого момента у значительной части больных ИБС протекает по типу безболевой ишемии миокарда, либо проявляется неспецифическими симптомами, такими как слабость, одышка, нарушения ритма сердца [25]. Мы не можем утверждать, что в группе наших пациентов с СД2 имелось более выраженное поражение коронарного русла, т.к. в рамках настоящей работы не выполнялись специфические исследования по изучению коронарного кровотока. Однако, анализ стенокардического синдрома показал, что в группе больных с СД2 регистрировалась более высокая частота приступов стенокардии в неделю: 7,8±1,6 против 7,1±1,9 ($p>0,05$). Данная особенность соотносится с тем обстоятельством, что в группе больных с СД2 средний ФК стенокардии был несколько выше, чем в группе больных без СД2 за счет большего числа больных с III ФК стенокардии (40,0% в группе больных с СД2 и 28,7% в группе больных без СД2).

Проведение пробы с дозированной физической нагрузкой является неотъемлемым компонентом диагностики ИБС, в том числе и у пациентов с СД. Кроме того, тест позволяет дать оценку индивидуальной толерантности к физической нагрузке, эффективности лечебных мероприятий (антиангинальных и антиишемческих препаратов), а также определить прогноз [27].

При проведении ВЭМ-теста больные с СД2 имели некоторые особенности. Так, время, затраченное на выполнение нагрузки, и, соответственно, общий объем выполненной работы в группе больных с СД2 были меньше, чем в группе больных без сопутствующего диабета, что свидетельствует о более низкой толерантности к физической нагрузке у этих пациентов. Кроме того, в этой же группе больных регистрировалась большая амплитуда депрессии сегмента ST и меньшая продолжительность периода до развития приступа стенокардии или появления диагностически значимой депрессии сегмента ST.

Современные представления о патогенезе ИБС предполагают ведущую роль дисфункции эндотелия в ее развитии. По этой причине особое внимание в настоящей работе было уделено оценке эндотелиальной функции у больных

ИБС согласно результатам допплерометрического исследования плечевой артерии в покое, а также в условиях пробы с РГ и НГ.

При выполнении пробы с РГ для оценки функции ЗЭВД в фазу окклюзии выявлено уменьшение ДПА на 17,8% в группе больных с СД2 и на 15,6% в группе больных без СД2. В фазу РГ зарегистрирован прирост ДПА в обеих группах больных без достоверных различий между группами ($p>0,05$). При этом прирост ДПА в фазу гиперемии менее 10%, являющийся признаком дисфункции эндотелия, выявлен у 21 (84%) пациента из группы больных с СД2 и у 70 (69,3%) пациентов из группы без СД2. Таким образом, в группе больных стабильной стенокардией напряжения и СД2 выявлено достоверно большее количество пациентов с наличием эндотелиальной дисфункции ($p<0,05$). Отчасти именно это различие в частоте выявления пациентов с дисфункцией эндотелия послужило поводом для более детального анализа пациентов с ИБС и СД2, включенных в исследование, и их сравнения с больными без СД2.

Развитие дисфункции эндотелия у больных с диабетом по мнению большинства исследователей связано именно с хронической гипергликемией. Инициирующую роль в формировании ЭД у больных СД отводят накоплению конечных продуктов гликозилирования белков в субэндотелиальном пространстве и активации свободнорадикальных процессов с увеличением продукции супероксиданионов [134,105]. В последующем именно оксидативный стресс способствует развитию «активированного эндотелия» с повышением его адгезивной и провоспалительной активности [55].

Однако одной только гипергликемией невозможно объяснить развитие ЭД у больных СД2. Наличие у больного ИБС и СД многократно увеличивает риск осложнений. Дисфункция эндотелия является общим звеном патогенеза и ИБС, и сосудистых осложнений СД2. По данным корреляционного анализа у больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения II-III ФК выявлена достоверная обратная связь прироста ДПА с ФК стенокардии и анамнестической длительностью заболевания, как у больных с наличием СД2 ($r=-0,56$ и $r=-0,49$; $p<0,05$ в обоих случаях), так и с отсутствием СД2 ($r=-0,57$ и $r=-0,49$; $p<0,05$ в

обоих случаях) без достоверных различий между группами больных. Сопоставление результатов допплерометрии плечевой артерии с анамнезом и клинической картиной заболевания показало, что существует обратная связь между этими показателями, т.е. чем длительней «ишемический» анамнез и тяжесть стенокардии, тем меньше прирост ДПА в фазу реактивной гиперемии. И, соответственно, чем значительней дисфункция эндотелия, тем выше ФК стенокардии.

В связи с пристальным вниманием к пациентам с СД2 типа была дополнительно сформулирована задача провести сравнительный анализ возможностей фармакологической коррекции коронарной недостаточности и эндотелиальной дисфункции никорандилом, ИСДН и И5МН у больных ИБС с СД2. Кроме того, особого внимания заслуживал анализ сахароснижающей терапии, получаемой больными ИБС и СД2.

В настоящее время в качестве стартовой терапии СД2 в отсутствие специфических противопоказаний рекомендован метформин. По результатам 10-летнего наблюдения после завершения исследования UKPDS в группе лечения метформином было продемонстрировано благоприятное влияние терапии на сердечно-сосудистые исходы, отмечено снижение риска ИМ на 39% (p=0,01) и общей смертности на 36% (p=0,01) [122].

Вместе с тем даже максимальные дозы метформина далеко не всегда позволяют добиваться целевого уровня HbA1c. В этом случае терапию осуществляют комбинацией двух и даже трех сахароснижающих препаратов, воздействующих на разные механизмы патогенеза СД2. Несомненно, наиболее частой комбинацией в лечении СД2 является сочетание метформина и ПСМ [65]. Все 25 (100%) больных с СД2, включенных в исследование, получали метформин, а 16 (64%) больных также получали в составе комбинированной гипогликемической терапии и ПСМ.

Производные сульфонилмочевины, содержащие бензамидную группировку, кроме β-клеток могут также связываться с АТФ-зависимыми К+-каналами клеток сердечно-сосудистой системы, что приводит к их закрытию и

ингибированию кардиопротективных механизмов ишемического прекондиционирования, повышая риск неблагоприятных кардиоваскулярных событий [85]. Никорандил, являясь активаторов АТФ-зависимых К+-каналов, потенциально может утрачивать свою эффективность при одновременном назначении с ПСМ. Учитывая указанные обстоятельства и тот факт, что при распределении больных, включенных в исследование, в группы лечения 25 больных ИБС с СД2 оказалось недостаточно для того, чтобы делать какие-либо выводы об антиангинальной и антиишемической эффективности никорандила и нитратов возникла необходимотсь в дополнительном наборе пациентов.

По этой причине для того, чтобы решить вновь поставленную задачу, в исследование дополнительно были включены 29 больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения и СД2, соответствующие всем критериям включения/исключения в исследование и подписавшие информированное согласие на участие в исследовании. При этом все дополнительно включенные в исследование пациенты получали комбинированную сахароснижающую терапию. Все пациенты в группе никорандила получали комбинацию метформина и ПСМ, и значительная часть пациентов группы ИСДН и И5МН также получали данную комбинацию (77,8% и 72,2%). После дополнительного набора пациентов группы больных стали выглядеть следующим образом: группа никорандила 18 больных, группа ИСДН 18 больных и группа И5МН 18 больных.

Сравнительный анализ антиангинальной эффективности никорандила, ИСДН и И5МН по данным стенокардического синдрома у больных ИБС с СД2 показал, что через 12 недель лечения указанными препаратами наибольшую эффективность продемонстрировал ИСДН, как в части влияния на среднюю частоту приступов стенокардии в неделю (-59,5%, $p<0,05$), так и средний ФК стенокардии (-47,6%, $p<0,05$). В группах ИСМН и никорандила (в указанной последовательности по убыванию) снижение количества приступов стенокардии (-57,8% и -51,3%, $p<0,05$ в обоих случаях) и уменьшение среднего ФК стенокардии (-43,4% и -40,0%, $p<0,05$ в обоих случаях) было менее выраженным.

При продолжении лечения указанными препаратами до 24 недель ситуация изменилась. Наибольшая эффективность была выявлена у никорандила: уменьшение среднего количества приступов стенокардии в неделю на 82,1% ($p<0,05$) и снижение среднего ФК стенокардии на 56,0% ($p<0,05$). В группе И5МН эффективность практически не изменилась с небольшой тенденцией к увеличению: среднее количество приступов стенокардии уменьшилось на -60,5% ($p<0,05$), а средний ФК стенокардии на 47,8% ($p<0,05$) по сравнению с показателями до лечения. Антиангинальная эффективность ИСДН при длительной терапии до 24 недель снизилась, поскольку среднее количество приступов стенокардии снизилось на 56,8% ($p<0,05$), а средний ФК стенокардии на 42,9% ($p<0,05$).

Таким образом, 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.

Антиангинальную и антиишемическую эффективность никорандила, ИСДН и И5МН оценивали также по динамике толерантности к физической нагрузке по данным ВЭМ-теста.

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.

Отдельно проанализирован такой показатель, как 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 ИСМН. 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 нагрузки от 12-ой к 24-ой неделе лечения. В противоположность никорандилу, ИСДН снижал свою эффективность от 12-ой к 24-ой неделям 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.

Суммируя полученные данные об антиангинальной и антиишемической эффективности никорандила, ИСДН и И5МН у больных ИБС с СД2, можно констатировать наибольшую эффективность никорандила в сравнении с традиционными нитропрепаратами. Интереса заслуживает и тот факт, что все пациенты в группе никорандила получали комбинированную сахароснижающую терапию метформином и ПСМ. Таким образом, можно прийти к заключению, что прием ПСМ не снижает эффективности никорандила.

Механизм действия ПСМ основан на взаимодействии со специфическими белками-рецепторами (SUR1) АТФ-зависимых К+-каналов на поверхности β-клеток. Далее происходит закрытие этих каналов и деполяризация мембраны. Открытие вслед за этим кальциевых каналов обеспечивает поступление кальция внутрь β-клетки и стимуляцию секреции инсулина путем экзоцитоза из секреторных гранул. Похожие рецепторы имеются и в других тканях, в

частности, в клетках миокарда, некоторых нейронах мозга. В мышце сердца АТФ-зависимые калиевые каналы играют ключевую роль в процессе ишемического прекондиционирования и вазодилатации, то есть подготовке миокарда к повторным эпизодам ишемии. Это эндогенный защитный механизм, повышающий устойчивость клеток миокарда к повторным эпизодам ишемического повреждения [98].

Существуют данные о том, что более «старые» ПСМ (глибенкламид, глипизид и толбутамид) нарушают ишемическое прекондиционирование. Однако, специально проведенные исследования на искусственных саркоплазматических К-АТФ-каналах показали, что ПСМ обладают высоким сродством к панкреатическим рецепторам сульфонилмочевины (SUR1) и меньшим сродством (неселективные ПСМ) или не обладают сродством вообще (селективные ПСМ) к сердечным и сосудистым рецепторам SUR2A и SUR2B [143]. Несмотря на способность некоторых ПСМ связываться с АТФ-зависимыми К+-каналами кардиомиоцитов, они не угнетает защитный процесс ишемического прекондиционирования, инициированный никорандилом, вследствие большей селективности в отношении сарколеммальных, а не митохондриальных К+-каналов кардиомиоцитов, на которые воздействует никорандил [166].

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

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

При повторном проведении допплерометрии плечевой артерии через 24 недели лечения отмечен существенный прирост эффективности коррекции ЭД в

группе никорандила: средний прирост ДПА в фазу РГ составил 10,45±2,10% (p<0,05), а прирост ДПА менее 10%, т.е. дисфункцией эндотелия, выявлена у 61,1% больных. В группе И5МН прирост ДПА был меньше, чем в группе никорандила и составил 10,0±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±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%.

Таким образом, только терапия никорандилом демонстрирует прогрессивную коррекцию ЭД по результатам оценки ЭЗВД при проведении длительной терапии у больных ИБС и СД2. Улучшение показателей функции эндотелия под влиянием терапии никорандилом соотносится с результатами сравнительной оценки антиангинальной и антиишемической эффективности никорандила, ИСДН и И5МН в отношении стенокардического синдрома и динамики толерантности к физической нагрузке по данным ВЭМ-теста.

Возможности коррекции функции эндотелия никорандилом, ИСДН и И5МН также оценивалось и по влиянию на НЭВД по данным допплерометрии плечевой артерии в пробе с НГ. Лечение ИСДН и ИСМН приводило к снижению влияния НГ на НЭВД. Так, через 12 недель лечения прирост ДПА после пробы с НГ в группе ИСДН составил 11,62±1,25% (p<0,05), а в группе ИСМН 12,91±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±2,15%, и 12,53±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 К+-каналы, лишен

возможности вызвать привыкание к своему ваодилатирующему 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.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На протяжении последних десятилетий, несмотря на чрезвычайные успехи в развитии медицинской наки и практики, ССЗ продолжают занимать лидирующие позиции в структуре смертности населения во всем мире. При этом ИБС является ведущей причиной смертности среди всех болезней органов кровообращения. Оптимизация фармакотерапии больных ИБС является по-прежнему чрезвычайно актуальной, поскольку направлена как на прогноз, так и на проявления заболевания.

Настоящее исследование показало, что значительная часть пациентов амбулаторного звена здравоохранения, страдающих ИБС, имеют стабильное течение стенокардии напряжения, предствленной преимущественно II и III ФК. Значительная часть этих пациентов (более 50%), несмотря на адекватную базисную терапию антиагрегантами, БАБ, статинами и ингибиторами АПФ, тем не менее, имеет стенокардические боли и нуждается в дополнительной антиангинальной терапии. В реальной клинической практике эта антиангинальная терапия представлена в основном традиционными нитропрепаратами (ИСДН и И5МН), а также незначительная часть больных получает никорандил, ранолазин, триметазидин и ивабрадин.

Проведенное сравнительное исследование продемонстрировало высокую антиангинальную эффективность и традиционных нитропрепаратов, и

никорандила через 12 недель лечения: отмечено значительное снижение количества приступов стенокардии в неделю, потребности в НГ и среднего ФК стенокардии. Однако при продолжении лечения до 24 недель дальнейший прирост антиангинальной эффективности выявлен только у никорандила. При использовании ИСДН отмечено даже некоторое снижение антиангинальной эффективности, тогда как влияние И5МН на стенокардический синдром не изменилось.

Аналогичные изменения были выявлены и при проведении теста с дозированной физической нагрузкой. Прирост толерантности к физической нагрузке был выявлен во всех группах лечения через первые 12 недель терапии. Однако через 24 недели лечения в грппе ИСДН результаты выполнения ПДФН оказались несколько хуже, чем через 12 недель, в группе И5МН прироста тлерантности к физической нагрузке от 12-ой к 24-ой неделе выявлено не было. В противоположность этому в группе никорандила через24 недели лечения было выявлено дополнтельное увеличение толерантности к физическим нагрузкам, что соотносилось с результатами анализа стенокардического синдрома под влиянием леченя указанными препаратами.

Таким образом, никорандил не демонстрировал развитие привыкания к лечению при проведении длительносй терапии, что было отмечено у ИСДН, и в меньшей степени у И5МН.

Результаты проведенного исследования также прдемонстрировали высокую антиишемическую эффективность никорандила, превосходящую таковую у ИСДН и И5МН, в отношении влияния на эпизоды болевой и безболевой ишемии миокарда по данным холтеровского мониторирования ЭКГ.

Проведение дуплексного сканирования плечевой артерии с определением ее диаметра в покое и последующей оценкой прироста этого диаметра в фазу РГ после окклюзии, а также после пробы с использованием 500 мкг НГ позволило оценить функцию эндотелия у больных ИБС. Согласно проведенным исследованиям нарушение функци эндотеля сосудов было выявляено у 78,6% больных стабильной стенокардией напряжения II-III ФК. При дальнейшей

оценке полученных результатов была выявлена обратная зависимость между длительностью ИБС и тяжестью стенокардии и приростом ДПА в фазу РГ. Именно этот показатель (прирост < 10%) расценивается, как признак ЭД. Таким образом, оказалось, что чем больше продолжительность ИБС и выше ФК стенокардии, тем меньше прирост ДПА в фазу РГ, т.е. тем выраженнее дисфнкция эндотелия.

Потенциально и нитропрепараты и никорандил, являясь по сути донаторами оксида азота, могут оказывать влияние на функцию эндотелия, что и было продемонстрировано в исследовании: через 12 недель лечения во всех группах лечение выявленио увеличение прироста ДПА в фазу РГ и после пробы с НГ. Однако, через 24 недели лечения только никорандил продемонстрировал прогрессивное улучшение функции эндотелия при оценке как ЗЭВД, так и НЭВД. В то же самое время ИСДН и, в меньшей степени, И5МН свое эндотелий модулирующее влияние снижали, демонстрируя тем самым развитие эффекта привыкания к лечению.

В группе больных ИБС с сопутстсвующим СД2 нами были выявлены более тяжелые проявления стенокардии (средний ФК стенокардии, среднее количество приступов в неделю, толерантность к физической наргузке при выполнении ВЭМ-теста) и более выряженные явления ЭД по данным пробы с РГ. Крооме того, выявлено большее число эпизодов безболевой ишемии миокарда в сравнении с пациентами без диабета.

Дополнительный набор пациентов с ИБС и СД2 в исследование позволил нам провести сравнительную оценку нитропрепаратов и никорандила именно у больных с подобной коморбидной патологией. Анализ проведенной фармакотерапии и оценка динамики стенокардического синдрома, результатов пробы с ДФН, пробы с РГ позволила сделать вывод о том, что у больных ИБС с сопутствующим СД2 активатор калиевых каналов никорандил являетсяя высоко эффективным антиангинальным, антиишемическим и эндотелий-модулирующим препаратом, имеющим преимущество перед традиционными нитропрепаратами. Примечательно, что сахароснижающая терапия,

включающая, в том числе, и препараты сульфонилмочевины, не приводит к снижению эффективности никорнадила.

По результатам проведенного исследования установлено, что больные ИБС и стенокардией напряжения II-III ФК имеют значительное снижение качество жизни за счет физического и психологического компонентов здоровья. Результаты опросников по качеству жизни показали, что примнение никорандила и традиционных нитропрепаратов достоверно улучшают показатели качества жизни. Однако, данное влияние более выражено при использовании никорандила, т.к. он, оказывая больший антиангинальный эффект, существеннее улучшает физический компонент качества жизни, повышая при этом и психологический компонент.

Таким образом, результаты проведенного исследования продемонстрировали преимущество активатора калиевых каналов никорандила перед традиционными нитропрепаратами (ИСДН и И5МН) в коррекции коронарного резерва и эндотелиальной дисфункции при проведении долгосрочной терапии до 24 недель у больных ИБС и стабильной стенокардией напряжения II-III ФК. При использовании никорандила не отмечено развития привыкания и снижения эффективности при длительной терапии. Особое значение никорандил имеет у больных ИБС с СД2, эффективно оказывая антиангинальное, антишемическое и эндотелий-модулирующее действие, не снжая своей эффективности на фоне пероральной сахароснижающей терапии.

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 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 мг 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 прелпочтение 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 нкорандил.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

аГПП-1 –агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида 1

АД – артериальное давление

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ - аспартатаминотрансфераза

АКШ – аортокоронарное шунтирование

АПФ – ангиотензин превращающий фермент

АРА II - антагонисты рецепторов ангиотензина II

АТ II – ангиотензин II

АТФ – аденозинтрифосфорная кислота

БАБ – бета-адреноблокатор

ВЭМ – велоэргометрическая проба

ДАД – диастолическое артериальное давление

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

ИМТ – индекс массы тела

ИСДН – изосорбида динитрат

И5МН – изосорбида-5-мононитрат

КЖ – качество жизни

КИМ – комплекс интима-медиа

ЛС – лекарственное средство

НГ – нитроглицерин

НЛР – нежелательная лекарственная реакция

НЭВД – независимая от эндотелия вазодилатация

ОЛП – острая лекарственная проба

ПА – плечевая артерия

ПДФН – проба с дозированной физической нагрузкой

ПСМ – препараты сульфонилмочевины

РААС - ренин-ангиотензин-альдостероновая система

РГ – реактивная гиперемия

САД – систолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет

СД2 – сахарный диабет 2 типа

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТФН – толерантность к физической нагрузке

ФК – функциональный класс стенокардии напряжения

ФП – фибрилляция предсердий

ФР – факторы риска

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ХМ – холтеровское мониторирование

цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат

ЧКВ – чрезкожное коронарное вмешательство

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭД – эндотелиальная дисфункция

ЭТ-1 – эндотелин-1

ЯБ – язвенная болезнь

DДРГ – прирост диаметра плечевой артерии в фазу реактивной гиперемии

DДНГ – прирост диаметра плечевой артерии после приема нитроглицерина

NO – оксид азота

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агеев, Ф. Т. Повышение приверженности к терапии: “дело техники”? /Агеев Ф. Т., Смирнова М. Д., Фофанова Т. В. // Сердечная недостаточность. - 2011.- Т.12. - №4. – С. 66.
2. Александров, А.А. Сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца: поиски решения / А.А. Александров, И.З. Бондаренко, С.С. Кухаренко, М.Н. Ядрихинская и др.// Сахарный диабет. – 2005. – №3. – С. 34-38.
3. Аметов , А.С., Орлов, В.А. Особенности безболевой ишемии миокарда у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом / Аметов А.С., Орлов В.А. // Проблемы эндокринологии. – 2007. - №5.- С.19–22.
4. Аронов, Д.М. Руководство по профилактике ишемической болезни сердца / Аронов,Д.М., М.Г. Бубнова // русское издание М.: ГЭОТАР – Медиа. - 2010. –С.130.
5. Аронов, Д.М. Лечение и профилактика атеросклероза / Аронов, Д.М.// - М.:Триада – Х. - 2000. – С.441
6. Аронов, Д.М. Первичная и вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний - интерполяция на Россию / Д.М. Аронов // Сердце. - 2002. - Т. 1. - №3.- С.109-112.
7. Аронов, Д.М. Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза / Д. М. Аронов, В.П. Лупанов // Атеросклероз и дислипидемия. – 2011. - №1. – С.48-56.
8. Арутюнов, Г.П. Статины и острый коронарный синдром. Мы на пороге нового стандарта лечения // Сердце. - 2002. - №1. - С.44-47.
9. Ахминеева А.Х. Биохимические маркеры дисфункции эндотелия при хронической обструктивной болезни легких в сочетании с гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца / Терапевтический архив. - 2014. - № 3. - С. 20—23.
10. Бадриддинова, Л. Ю. Фармакодинамика и клиническая эффективность никорандила / Бадриддинова Л. Ю., Юргель Н. В., Кукес В. Г., Павлова Л. И // Клиническая фармакология и терапия 2009. —№ 6. — С.124–125.

11. Белардинелли, Р. Благоприятные эффекты метаболического подхода в реабилитации пациентов с заболеваниями сердца/ // Сердце и метаболизм. Эффективность сердечной деятельности в норме и при заболеваниях. – 2009. – № 23. – С. 21–24.
12. Бувальцев, В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно–сосудистых заболеваний / Бувальцев В.И. // Международный медицинский журнал. - 2001. - №3. - С.202–209.
13. Булахова, Е.Ю. Клинические преимущества терапии никорандилом в сравнении с изосорбид-5-мононитратом у больных ИБС. / Булахова Е.Ю., Кореннова О.Ю., Кондрашева М.Н., Камионко О.А., Ступакова Т.Ф // Сердце. – 2013. –Т. 2. - №.12. – С.83-87.
14. Бурцев, В.И. Дифференциальная профилактика повторного инфаркта миокарда / В.И. Бурцев, В.А. Кочнова // Клинич. медицина. - 1999. - № 8. - С. 16-18.
15. Ватутин, Н.Т., Калинкина Н.В., Колесников В.С., Шевелик А.Н. Феномен прекондиционирования / Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Колесников В.С., Шевелик А.Н. // Сердце. - 2013. – Т. 12.- №4. – С.199–206.
16. Васюк, Ю.А. Митохондриальная дисфункция в патогенезе острого инфаркта миокарда: принципы диагностики и терапии миокардиальными цитопротекторами / Васюк Ю.А., Куликов К.Г., Кудряков О.Н., Крикунова О.В. // Рос. мед. вести. – 2008. – № 2, Т. 13. – С. 36– 41.
17. Васюк, Ю.А. Старые принципы – новые горизонты в лечении ишемической болезни сердца / Васюк Ю.А., Школьник Е.Л. // Кардиоваск. терапия и профилактика.– 2007. – № 1. – С. 24–29.
18. ВНОК. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (2_й пересмотр) // Кардиоваск. тер. и профилакт. - 2008. - Т. 7. - № 6(4).
19. Волкова, Э.Г. Научно-обоснованные подходы в предупреждении повторного инфаркта миокарда и инсульта / Э.Г. Волкова, СЮ. Левашов,

В.А. Габрин и др. // Популяционное здоровье. Союз науки и практики. - 2005.-Т. 2. -№1.- С.15-18.

20. Волошин, П.В. Эндотелиальная дисфункция при цереброваскулярной патологии / Волошин П.В., Малахов В.А., Завгородняя А.Н. // Харьков. - 2006. – С.92.
21. Воронина, В. П. Оценка антиишемического и антиангинального эффектов никорандила с помощью нагрузочных тестов на тредмиле в рамках исследования КВАЗАР / Воронина В. П., Марцевич С . Ю., Кутишенко Н. П. и соавт. // Российский кардиологический журнал. – 2017. - Т. 2. – С.91-7.
22. Гафаров, В.В. Эпидемиология и профилактика хронических неинфекционных заболеваний / В.В. Гафаров, В.А. // Пак. Новосибирск. - 2000. – С. 228.
23. Гиляревский, С. Р. Современные тенденции в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом: эффективность интенсивных режимов применения статинов / С. Р. Гиляревский // Сердце. - 2005. - Т. 4.- № 2 (20). - С. 88-92.
24. Глезер, М.Г. Алгоритм диагностики и лечения хронической ИБС / М.Г. Глезер //- Москва. - 2009.- С.31.
25. Голубятникова, Г.А. ИБС при сахарном диабете / Проблемы эндокринологии. – 2008. - № 4. – С.48–69.
26. Гомазков, О.А. Эндотелий – «эндокринное дерево»/ природа.-2000.-№5.-С.38-46.
27. Дедов, И.И.Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова М.В. Шестаковой А.Ю. Майорова. // Сахарный диабет. –2017. - №20(1S). – С.1-112.
28. Дедов, И.И. Результаты реализации подпрограммы «Сахарный диабет» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями 2007-2012 годы» / И.И. Дедов, М.В. Шестакова,

Ю.И. Сунцов, В.А. Петеркова и др. // Сахарный диабет. – 2013. – Т.16, №2(S). – С.1-48.

29. Дзугкоев, С.Г. Механизмы развития эндотелиальной дисфункции и перспективы коррекции / Дзугкоев С.Г., Можаева И.В., Такоева Е.А., Дзугкоева Ф.С., Маргиева О.И. // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 4-1. – С. 198-204.
30. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (второй пересмотр)/Кардиоваскулярная терапия и профилактика (Приложение 4). - 2008; -№7 (6). - С.40.
31. Дупляков, Д.В. Современные возможности изучения минимального атеросклеротического поражения сосудов с помощью ультразвука высокого разрешения / Дупляков Д.В., Емельяненко В.М. // Терапевтический архив. - 2001. - №8. - С.13–16.
32. Жиляев, Е.В. Нитраты в лечении стабильной стенокардии: новые горизонты / Жиляев, Е.В. // Consilium Medicum. – 2010. - №1. – С.14-18.
33. Задионченко, В. С. Коррекция эндотелиальной дисфункции у больных хроническим легочным сердцем кардиоселективными β-адреноблокаторами / Задионченко В. С., Щикота А. М., Погонченкова И. В. и др. // Русский мед. журнал. – 2007. - № 4.- С. 285–289.
34. Затейщикова, А.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение / Затейщикова А.А., Затейщиков Д.А. // Кардиология. – 1998. - Т.3. - №9. –С.68-78.
35. Захаров, В.Н. Факторы риска повторного инфаркта миокарда / В.Н. Захаров, М.Б. Буравлев, Е.П. Дечко // Сов. Медицина. - 1986. - № 4. - С.3-6.
36. Зебрино, Д.Д. Курение: не фактор риска, но эндотелиальный стимул поражения сосудов / Зебрино Д.Д. //Medicus Amicus. - 2004. - №6. - С.13.
37. Кардиоваскулярная профилактика / Национальные рекомендации. ВНОК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2011.- №6(2). – С.57-64.

38. Карпов, Ю.А. Новые возможности в лечении стабильной стенокардии: рекомендации ЕОК 2006г./ Ю.А. Карпов // Сердце. - 2006. - Т. 1.- № 4 (10). - С. 1-7.
39. Королева, О.С. Биомаркеры в кардиологии: регистрация внутрисосудистого воспаления / О.С. Королева, Д.А. Затейщиков // Фарматека. - 2007. - № 8/9. - С. 30-36.
40. Кром, И.Л. Оценка медицинской помощи в контексте качества жизни больных ишемической болезнью сердца / Кром И.Л., Еругина М.В., Сазанова Г.Ю. //Фундаментальные исследования. – 2015. - С.1—6. – С. 1174—1177.
41. Кухарчук, В.И. Влияние метаболической терапии на параметры центральной гемодинамики у больных с недостаточностью кровообращения / Кухарчук В.И., Сергиенко И.И., Гобрусенко С.А. и др // Врач. – 2007. – № 10. – С.56–62.
42. Лизогуб, В.Г. Ишемическая болезнь сердца /Лизогуб В.Г., Кузько Н.В. // — К.: Здоров’я. - 2007. — С. 7-14.
43. Лебедев, П.А. Диагностика функции сосудистого эндотелия у больных с сердечно – сосудистыми заболеваниями / П.А. Лебедев, Л.И, Калакутский, С.П. Власова // - Самара. - 2004. - С. - 18
44. Лутай, М.И. Атеросклероз: современный взгляд на патогенез / Лутай М.И. // Укр. кардіол. журн. — 2004. — № 1. — С. 22-34.
45. Лямина, Н.П. Нарушение продукции оксида азота у мужчин молодого возраста с артериальной гипертензией и немедикаментозный метод коррекции / Лямина Н.П., Сенчихин В.Н., Покидышев Д.А., Манухина Е.Б. //Кардиология.- 2001.- №9.- С.17-21.
46. Мазур, Н.А. Внезапная смерть больных ишемической болезнью сердца / Н.А. Мазур. - М.: Медицина. - 1985. – С.192
47. Мазур, Н.А. Дисфункция эндотелия, монооксид азота и ишемическая болезнь сердца / Мазур Н.А. // Тер. архив. — 2003. — № 3. — С. 84-86. 71.

48. Максимович, Н.А. Дисфункция эндотелия и ее диагностика. В кн.: Дисфункция эндотелия: фундаментальные и клинические аспекты / Максимович Н.А.,Зинчук В.В. // под ред.Зинчука В.В. - 2006. –С.57-72.
49. Малая, Л.Т. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы / Малая Л.Т., Корж А.Н., Балковая Л.Б //- Харьков: Форсинг. - 2000. – С.432.
50. Марков, Х.М. О биорегуляторной системе L-аргинин – оксид азота // Пат. Физиология и эксперимент. Терапия.-1996.-№1.-С.34-39.
51. Марцевич, С.Ю. и соавт. Российский кардиологический журнал. - 2017. - № 9 (149). – С.75-82.
52. Марцевич, С. Ю. Оценка приверженности к приему новых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий по данным регистра ПРОФИЛЬ / Марцевич С . Ю., Навасардян А. Р., Кутишенко Н. П., Захарова А. В. // РФК. -2014, - №10 (6). – С.625-30.
53. Мельникова, Ю.С. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней/ Мельникова Ю.С., Макарова Т.П. // Казанский медицинский журнал. - 2015. - Т. 96. - № 4. - С. 659—665.
54. Митьковская, Н.П. Безболевая ишемия миокарда: патофизиологические особенности, прогностическое значение / Н.П. Митьковская, И.В. Патеюк // Медицинский журнал. – 2007. – № 4. – С. 12-15.
55. Мкртумян, А.М. Уровень гликемии как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний / А.М. Мкртумян // Сахарный диабет. – 2010. – №3. – С.80-82
56. Морозова, Т. Е.. Индивидуализированный выбор антигипертензивных лекарственных средств при метаболическом синдроме: влияние на адипокины, маркеры эндотелиальной дисфункции и системного воспаления / Морозова Т. Е., Андрущишина Т. Б., Ошорова С. Д. // Лечащий Врач. - 2011. - № 2. - С.11–15.
57. Лукина, Ю.В. Приверженность к лечению, предшествующему госпитализации, у пациентов с острым коронарным синдромом / Лукина

Ю. В.,Гинзбург М. Л., Смирнов В. П. и соавт. // Клиницист. – 2012. - №2. – С. 41-49.

58. Надь, Д. Влияние гипертонической болезни на возникновение острого и повторного инфаркта миокарда / Д. Надь, А. Пешти, П. Кенереш // Клинич. медицина. - 1991. - № 1. - С. 45-46.
59. Оганов, Р.Г. Вклад сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний в здоровье населения России/ Оганов, Р.Г. // Сердце. - 2003. - Т. 2. - № 2 (8). - С.58-61.
60. Окунев, Г.Н. Сердечно-сосудистая система и функция левого желудочка у пациентов ИБС старше 60 лет / Окунев, Г.Н. и др. // Клин. геронтология. – 2006. –Т. 12. – № 10. – С.29–32.
61. Ольбинская, Л.И. Фармакотерапия хронической сердечной недостаточности /Ольбинская Л.И., Сизова Ж.М/ // Руководство. –Москва. - 2002. – С.110.
62. Ольбинская, Л.И. Фармакотерапия хронических сердечно-сосудистых заболеваний: Руководство для врачей / Ольбинская Л.И., Морозова Т.Е., Сизова Ж.М., Вартанова О.А. и др. // М.: «Медицина». - 2006. – С.386.
63. Панченко, В.М. Особенности нарушения тромбоцитарного гемостаза у больных повторными инфарктами миокарда / В.М. Панченко, А.М. Горелова, Л.С. Трембицкая и др. // Кардиология. — 1991. — № 1. - С. 41-43.
64. Панченко, Е.П. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и подходы к их коррекции в начале XXI века (по материалам регистра REACH) / Е.П. Панченко // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2006.-Т. 5, № 6 . - С . 94.
65. Пашенцева, А.В. Сахароснижающая терапия и сердечно-сосудистая безопасность / Пашенцева А.В., Вербовой А.Ф // Фарматека. -2015. -№13. – С.32–37.
66. Петрищев, Н.Н. Диагностическая значимость определения содержания факторов повреждения эндотелия для оценки выраженности

эндотелиальной дисфункции при остром коронарном синдроме / Петрищев Н.Н., Васина Л.В., Сапегин А.А., Фабричников С.В., Морозова Л.Ю. // Клиническая больница. - 2015. - № 1 (11). - С. 41—45.

67. Попова, Л. В. Особенности клинического течения инфаркта миокарда при полиморфизмах гена эндотелиальной NO-синтетазы / Попова Л. В., Николаев К. Ю., Николаева А. А. и др. // Клиническая медицина. - 2008. - №4. – С.32–35.
68. Рагино, Ю.И. Факторы и механизмы нестабильности атеросклеротической бляшки / Ю.И.Рагино, А.М. Чернявский, А.М. Волков, М.И. Воевода //- Новосибирск: «Наука». - 2008.- С.88.
69. Резванова, Ю.А. Оценка антиишемической и кардиопротективной эффективности никорандила у пациентов со стабильной стенокардией / Резванова Ю.А., Адамчик А.С. // Кардиология. - 2015.- № 8(55). – С.21–25.
70. Рябихин, Е.А. Эффективность и безопасность длительной терапии никорандилом больных стабильной стенокардией / Рябихин Е.А., Можейко М.Е., Красильникова Ю.А. //Сердце. - 2014.- №13(3). –С.151–155.
71. Рябихин, Е.А. Оценка влияния терапии никорандилом на показатели качества жизни и прогноза у больных стабильной стенокардией / Рябихин Е.А., Можейко М.Е., Красильникова Ю.А. // Кардиология. 2016. -№ 11.- С.12-17.
72. Рябихин, Е.А. Дополнительные возможности в лечении ишемической болезни сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка / Рябихин Е.А., Можейко М.Е., Красильникова Ю.А., Савичева С.В., Потанина М.В. // Сердечная недостаточность: журнал для практикующих врачей. - 2016. -№17. - С.3–9.
73. Сизова, Ж.М. Влияние активатора калиевых каналов никорандила на качество жизни больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией напряжения / Сизова Ж.М., Захарова В.Л., Козлова Н.В.,Кучкина Т.С. // Кардиология. – 2016. – Т.6.- №6. – С. 26-31.

74. Сизова, Ж.М. Возможности никорандила в коррекции коронарного резерва и эндотелиальной дисфункции у больных ишемической болезнью сердца / Сизова Ж.М., Захарова В.Л., Шамиева Е.С., Козлова Н.В. // Сердце. - 2013. Т.12.-№.2.- С.75–82.

75. Сизова, Ж. М. Современная фармакотерапия стабильной стенокардии: возможности и перспективы применения никорандила / Сизова Ж. М., Ших Е. В., Захарова В. Л., Смирнова Е. В. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2010. — Т. 6. — № 4. — С. 455–460.

76. Ткаченко, М.М. Оксид азоту та судинна регуляція / Ткаченко, М.М. // Теоретична медицина.- 1997.-Т.3, №2.-С.241-254.

77. Феоктистова, В.С. Новый подход к оценке дисфункции эндотелия: определение количества циркулирующих эндотелиальных клеток методом проточной цитометрии / / Феоктистова В.С., Вавилова Т.В., Сиротки-на О.В., Болдуева С.А., Гайковая Л.Б., Леонова И.А., Ласковец А.Б., Ермаков А./ Клиническая лабораторная диагностика. - 2015. -№ 4. -С. 23—39.

78. Флетчер, Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины: пер. с англ. / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер.// - М.: Медиа Сфера. 1998.- С.352.

79. Холодкова, Н.Б. Эндотелиальная дисфункция и ее коррекция атакандом у больных декомпенсированным хроническим легочным сердцем / Холодкова Н.Б., Нестеренко, О.И., Задионченко В.С., Погонченкова И.В., Щикота А.М. //Сборник материалов XIII Российского Национального конгресса «Человек и лекарство». - М. - 2006. - С.96-101

80. Чазов, Е.И. Инфаркт миокарда - прошлое, настоящее и некоторые проблемы будущего / Е.И.Чазов // Сердце. - 2002. - Т. 1, - № 1(1). - С. 6-8.

81. Чазов, Е.И. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: Руководство для практикующих врачей / Чазов, Е.И., Беленков, Ю.Н. // – М.: Литера. -2004. –С. 972.

82. Чазов, Е.И. Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца / Чазов, Е.И., Кухарчук, В.В. и др. // -Москва. - Медиа Медика. - 2007. – С.736.

83. Чиквашвили, Д.И. Сравнительная прогностическая значимость комплекса клинико—инструментальных показателей у больных, перенесших острый инфаркт миокарда. Результаты многофакторного анализа по данным 2—летнего проспективного наблюдения / Д.И. Чиквашвили, Г.М. Сокирка, М.Я. Руда // Кардиология. - 1995. - № 9. - С. 40-44.

84. Шальнова, С.А. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России» / Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А., Концевая А.В., Деев А.Д., Капустина А.В. //Российский кардиологический журнал. - 2012. -№5. –С. 6-11.

85. Шаронова, Л.А. Роль препаратов сульфонилмочевины в лечении сахарного диабета 2 типа / Шаронова Л.А., Вербовой А.Ф., Косарева О.В // Медицинский совет. – 2016. - №3. – С.6–9.

86. Швец, О.И. Сердечный тропонин I у больных инфарктом миокарда, динамика его содержания в крови и связь с объемами некроза / О.И. Швец, Н.А. Мазур, Б.М. Танхилевич // Кардиология. - 1999. - № 9. - С 53-56.

87. Шляхто, Е.В. Современные представления о дисфункции эндотелия и методах ее коррекции при атеросклерозе / Шляхто, Е.В., Беркович О.А., Беляева Л.Б. и др. // Международ. Невролог. Журнал.-2002.-№3.-С.9-13.

88. Шевченко, О.П. Ишемическая болезнь сердца/ Шевченко О.П., Мишнев О.А. // - Москва. - 2003. – С. 326.

89. Шестакова, М.В. Комментарии эндокринолога к рекомендациям по сахарному диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям ESC-EASD 2007 / Шестакова, М.В. // Сахарный диабет. – 2008. – Т. 11. – №1 – С.97-99.

90. Яковлева, О.О. Антиоксидантна корекція ендотеліальної дисфункції у хворих на ішемічну хворобу серця / Яковлева, О.О., Савченко Н.П., Стопінчук О.В. // Новости медицины и фармации.-2004.- №4(44). -С.6.
91. Ющук, Е.Н. Эндотелиальная дисфункция при заболеваниях сердечно-сосудистой системы и методы ее коррекции / Ющук Е.Н., Васюк Ю.А., Хадзегова А.Б. и др. // Клин. фармакол. и терапия. — 2005. — Т. 14. - № 3. — С. 85-88.
92. Яковлев, В.М. Сосудистый эндотелий и хламидийная инфекция / В.М. Яковлев, А.И. Новиков.// - М.: Медицина. - 2000. – С.172.
93. Abdallah, Y. et al. / J. Mol. Cell. Cardiol. -2010. -V. 48. -№ 1. -P. 270
94. Abdel-Raheem I.T, Taye A, Abouzied M.M. Cardioprotective effects of nicorandil, a mitochondrial potassium channel opener against doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats / Basic Clin Pharmacol Toxicol.- 2013.-№113.- P.158–166.
95. Archbold R.A. Comparison between National Institute for Health and Care Excellence (NICE) and European Society of Cardiology (ESC) guidelines for the diagnosis and management of stable angina:implications for clinical practice/ Open Hear. -2016. -№3(1)
96. Badimon L, Storey RF, Vilahur G. Update on lipids, inflammation and atherothrombosis / Thromb Haemost. -2011.-T.1. – P.34-42.
97. Belardinelli R., Pucaro A. Effects of trimetazidine on the contractile response of chronically dysfunctional myocardium to low–dose dobutamine in ischemic cardiomyopathy / Eur. Heart. J. -2001. -V. 22. -P. 2164–2170.
98. Baxter G.F. Role of adenosine in delayed preconditioning of myocardium / Cardiovasc Re. - 2002. – Vol. 55. – P. 483–494.
99. Bonetti P.O., Lerman L.O., Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic rick. Arterioscler / Thromb. Vasc. Biol. – 2003. - №.23(2). – P. 168-175.

100. Botnariu G, Bulgaru-Iliescu D. Determinant factors of cardiovascular mortality in type 2 diabetic patients: literature review / Rom J Leg Med. – 2010. - №18(4). –P. 309-314. doi: 10.4323/rjlm.2010.309

101. Braunwald E., Domanski M.J., Fowler S.E. et al. PEACE Trial Investigators. Angiotensin–converting–enzyme inhibition in stable coronary artery disease. N Engl J Med. – 2004.-№ 351. – P. 2058–2068.

102. Cardiovascular prevention. National recommendations. Russian National Society of Cardiology. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2011;6 (Suppl. 2):57. Russian.

103. Chow CK, Islam S, Bautista L et al. Parental history and myocardial infarction risk across the world: The INTERHEART study. J Am Coll Cardiol.- 2011.-№ 57. – P. 619-627.

104. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, Lloyd JK, Deanfield JE Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis /Lancet.- 1992. - №340 (8828). – P.1111-1115.

105. Chrissobolis, S. Oxidative stress and endothelial dysfunction in cerebrovascular disease / Front. Biosci. – 2011. – V. 16. - № 1. – P.1733–1745

106. Cokkinos D.V., Pantos C. Myocardial protection in man – from research concept to clinical practice / Heart Fail Rev. -2007. -№12. –P. 345-362.

107. Constrictor and Dilator Effects of Angoitensin II on Cerebral Arterioes / J.-M. Vincent, Y.W.Kwan, S.L.Chan, J.Atkinson et al. // Stroke.- 2005.-V. 36. - №12.-P. 2691-2695.

108. Cokkinos D.V., Pantos C. Myocardial protection in man – from research concept to clinical practice /Heart Fail . - 2007. - №12.-P. 345-362.

109. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function / Physiol. Rev. — 2002. — V. 82. — P.47—95.

110. 2013 ESC Guidelines on Management of Stable Coronary Artery Disease. - 2013.-P.46.

111. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study)/Lancet. – 2003. - №362.-P. 782-788.

112. Egorov V.A., Shilova E.V., Martzevich S.Y. Choice of nitrates therapy in patients with stable angina pectoris: comparison study of simple tablets isosorbide dinitrate and different drug forms of isosorbide-5-mononitrate/ Rational Pharmacotherapy in Cardiology. – 2008. - №2. – P.19.

113. Fabris B., Chen B., Pupic V.et al. Inhibition of angiotensin-converting enzyme (ACE) in plasma and tissue/ J Cardiovasc Pharmacol. 1990. - № 15(suppl 2). – P.6-13.

114. Fischer MA, S tedman MR, Lii J, et al. Primary medication non-adherence: analysis of 195,930 electronic prescriptions/J Gen Intern Med. -2010. -№25(4). –P. 284-90.

115. Fox K. Selective and specific If channel inhibition in cardiology. — London, UK: Science Press Ltd.- 2004. — P. 1—5.

116. Fox K. et al. // Eur. Heart J. - 2006. -V. 27. -№ 11. - P. 1341.

117. Fragasso G., Platty P.M., Monti L. et al. Short and long–term benecial effects of trimetazidine in patients diabetes and ischemic cardiomyopathy / Am. Heart J. -2003. - V. 146. - P. 18–22.

118. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Mortality in adults with and without diabetes in National Cohort of the U.S. population, 1971-1973. *Diabetes Care* 1998. -№21(7). – P.1138-1145.

119. Hanai Y. et al. / Yakugaku Zasshi. - 2010.- V. 130. -№ 11. - P. 1549.

120. Hattori H, Minami Y, Mizuno M, et al. Differences in hemodynamic responses between intravenous carperitide and nicorandil in patients with acute heart failure syndromes / Heart Vessels. - 2013. - №28. –P.345–351.

121. Hochachka P.W., Buck L.T., Doll C.J., Land S.C., Uniflying theory of hypoxia tolerance: molecular/metabolic defence and rescue mechanisms for surviving oxygen lack. Pro Natl Acad Sci U S A. - 1996. - №93 (18). – P.9493-8.

122. Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A., Matthews D.R., Neil H.A. 10–Year Follow–up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. N. Engl. J. Med. 2008. - №359. – P.1577–89

123. Holzmann S. et al. / Eur. J. Pharmacol. -1992. - V. 215. - № 1. - P. 1.

124. Horinaka S. et al.; JCAD Study Investigators / Circ. J. - 2010. - V. 74. - №3. - P.504.

125. Horinaka S. /Drugs. - 2011. - V. 71. - № 9. - P. 1105.

126. Horinaka S., Yabe A., Yagi H., Ishimitsu T., Yamazaki T., Suzuki S., Kohro T., Nagai R. DEPARTMENT OF HYPERTENSION AND CARDIORENAL MEDICINE, DOKKYO MEDICAL UNIVERSITY, TOCHIGI. Russian Journal of Cardiology.- 2011. -№2.- P.111-119.

127. Inagami T., Naruse M., Hoover R. Endothelium as an endocrine organ /Annu. Rev. Physiol. – 1995.-Vol. 57.-P.171-189.

128. Ishihara S. et al. / Circ. J. - 2012. - V. 76. - № 5. - P. 1169.

129. Ishibashi Y. et al. Effects of long-term nicorandil administration on endothelial function. inflammation, and oxidative stress in patients without coronary artery disease / J. Cardiovasc. Pharmacol. — 2008. — Vol. 51. —№ 3. — P. 311.

130. Iwakura K., Ito H., Okamura A., Koyama Y. et al. Nicorandil treatment in patients with acute myocardial infarction: Ameta-analisis/ Circ J. – 2009. – Vol.73 -P. 925-931.

131. Izumiya Y., Kojima S., Kojima S. et al. Longterm use of oral nicorandil stabilizes coronary plaque in patients with stable angina pectoris / Atherosclerosis. — 2011. — P. 415–421.

132. Jiang J., Li Y., Zhou Y., et al. Oral nicorandil reduces ischemic attacks in patients with stable angina: A prospective, multicenter, open-label, randomized, controlled study / Int J Cardiol. – 2016. -№224. – P.183-7.

133. Kambara H, Yamazaki T, Hayashi D et al. Gender differences in patients with coronary artery disease in Japan: The Japanese Coronary Artery Disease Study (the JCAD study) / Circ J. – 2009. - №73. – P.912-917.

134. Karasu, C. Glycoxidative stress and cardiovascular complications in experimentally-induced diabetes: effects of antioxidant treatment / Open Cardiovasc. Med. J. – 2010. –Vol. 4. – P. 240–256

135. Kasama S, Toyama T, Iwasaki T, et al. Effects of oral nicorandil therapy on sympathetic nerve activity and cardiac events in patients with chronic heart failure: subanalysis of our previous report using propensity score matching /Eur J Nucl Med Mol Imaging . – 2014. -№41. – P.144–154

136. Kinoshita M., Sakai K. Pharmacology and Therapeutic Effects of Nicorandil. Cardiovasc/ Drugs and Therapy.- 1990.- №4. – P. 1075–1088.

137. Kitakaze M., Asakura M., Kim J. et al. Human atrial natriuretic peptide and nicorandil as adjuncts to reperfusion treatment for acute myocardial infarction (J-WIND): two randomised trials. Lancet. - 2007. -№ 370. – P.1483–93.

138. Kones R . R ecent advances in the management of chronic stable angina II. Anti-ischemic therapy, options for refractory angina, risk factor reduction, and revascularization/ Vasc Health Risk Manag. – 2010. - № 6. – P.749-74.

139. Kukovetz W.R. et al. / J. Cardiovasc. Pharmacol. - 1991. - V. 17. - № 4. - P.627

140. Kusama Y., Kodani E., Nakagomi A., Otsuka T., Atarashi H., Kishida H., Mizuno K. Variant angina and coronary artery spasm: the clinical spectrum, pathophysiology, and management /J. Nippon. Med. Sch. — 2011. —Vol. 78. — № 1. — P. 4–12.

141. Lee H. C., An S. G., Choi J. H. et al. Effect of intra-coronary nicorandil administration prior to ≪perfusion in acute ST segment elevation myocardial infarction / Circ. J. 2008. — Vol. 72. — P. 1425–1429.

142. Lee HL, Chang PC, Chou CC, et al. Blunted proarrhythmic effect of nicorandil in a Langendorff-perfused phase-2 myocardial infarction rabbit model/ Pacing Clin Electrophysiol. - 2013. - №36. –P.142–151.

143. Lee T.M., Chou T.F. Impairment of myocardial protection in type 2 diabetic patients / J.Clin Endocrinol Metab. – 2003. – Vol. 88. – P.531-537.

144. Lusher T.F. Endothelium in the control of vascular tone and growth role of local mediators and mechanical forces/Blood Press. Suppl.- 1994.-№ 1. – P. 18-22.

145. Mancini GBJ, Henry GC, Macayac et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) study/ Circulation. - 1996.- № 94. –P. 258-65

146. Meany T.B., Richardson P., Camm A.J., Coltart J., Griffith M., Maltz M.B., Signy M. Exercise capacity after single and twice-daily doses of nicorandil in chronic stable angina pectoris/ Amer. J. Cardiology. - 1989. -№ 63. –P.66–70.

147. Michael T., Gewaltig M., Kojda G. Vasoprotection by nitric oxide: mechanisms and therapeutic potential / Cardiovascular research. -2002.-V.55.-P.205-260.

148. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the European society of cardiology Developed in collaborationwith the Heart Failure Association (HFA) of the ESC/ Eur Heart J. - 2012. - №33. –P.1787–1847

149. Momboli J.V., Vanhoutte P.M. Endothelial function after converting-enzyme inhibition //Medicographia. — 1996. — Vol. 18, № 1. — P. 35-40.

150. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. on behalf of authors 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force of the European Society of Cardiology/ Eur Heart J. - 2013. - №34(38). – P.2949—3003.

151. Nakamura M., Yoshida H., Arakawa N., Mizunuma Y., Makita S., Hiramori K. Endothelium-dependent vasodilatation is not selectively impaired in patients with chronic heart failure secondary to valvular heart disease and congenital heart disease/ E. Heart J. – 1996. - №17. – P.1875-1882.

152. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Libby P. et al., for the CAMELOT Investigators. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: randomized controlled trial /JAMA. - 2004. - № 292.- P. 2217–25.

153. Okura T, Higaki J, Kurata M et al. Elevated serum uric acid is an independent predictor for cardiovascular events in patients with severe coronary artery stenosis: Subanalysis of the Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) Study / Circ J. - 2009. -№ 73. – P. 885 – 891.

154. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin–converting–enzyme inhibitor, ramipril, on death from cardiovascular causes,myocardial infarction and stroke in high–risk patients/ New Engl J Med. – 2000 . -№ 342. – P.145–153.

155. The IONA Study Grup.Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA): randomized trial / Lancet. - 2002 . - №359. – P.1269–75.

156. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. 2013 ESC guidelines on the management of stadle coronary artery disease/ Our Heart J. - 2013. - № 34(38). – P. 2949-3003

157. Rezkalla S.H., Kloner R.A. Preconditioning in humans. Heart Fail Rev 2007; 12: 201-206. Panza J., Quyyumi A., Brush J. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension./ N.Engl.J.Med. – 1990. -№ 3223. – P.22-27.

158. Roland E. Safety profile of an anti-anginal agent with potassium channel opening activity: an overview. Europ. Heart J., 1993.- 14(Suppl. B): 40–47.

159. Role of Adenosine and Nitric Oxide on the Mechanisms of Action of Dipiridamole/ Stroke.-2005.-V.36.- P.2170-2175.

160. Sakata Y., Nakatani D., Shimizu M. et al. Oral treatment with nicorandil at discharge is associated with reduced mortality after acute myocardial infarction/ J. Cardiol. — 2012. — V. 59. — № 1. — P. 14–21.

161. Secco GG, Parisi R, Mirabella F, et al. Old and New Drugs for Treatment of Stable Angina:Anti-Anginal Drugs and Coronary Revascularization/Cardiovasc Hematol Agents MedChem. – 2015. - № 13 (1). – P. 21-4.

162. Schiller N.B. Considerations in the standartization of measurement of left ventricular myocardial mass by two-dimensional echocardiography. /Hypertension. - 1987. -V. 9. - P. 11-13.

163. Schunkert H, Erdmann J, Samani NJ. Genetics of myocardial infarction: a progress report./Eur Heart J. - 2010. -№ 31 (8). – P.918–925

164. N4) Shimbo D., Grahame-Clarke C., Miyake Y., Rodriguez C., Sciacca R., Di Tullio M., Boden-Albala B., Sacco R., Homma S. The association between endothelial dysfunction and cardiovascular outcomes in a population-based multi-ethnic cohort/ Atherosclerosis. – 2007. -№192(1). – P.197-203.

165. Sinoway L., Hendrickson C., Davidson W. et al. Characteristics of flow-mediated brachial artery vasodilatation in human subjects/ Circul. Res. - 1989.-№64. – P. 32-42.

166. Strojek K., Yoon K.H., Hruba V. et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have in adequate glycaemic control with glimepiride: a randomized, 24-week, double-blind, placebo-controlled trial / Diabetes, Obesity and Metabolism. – 2011. – Vol. 13. – P. 10.

167. Taira N. Nicorandil as a Hybrid Between Nitrates and Potassium Channel Activators/Amer. J. Cardiology. - 1989 - №63(21). – P.12-23.

168. Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction and aterosclerosis / Eur. Heart J.-1997.- №18 (Suppl. E).- P. 19-29.

169. Vogel R. Coronary risk factors, endothelial function and atherosclerosis: a review/ Clin. Cardioloogy. - 1997. - v.20. – P.426-432.

170. Wilson S. R., Scirica B. M., Braunwald E. et al. Efficacy of ranolazine in patients with chronic angina obser vations from the randomized, double-blind, placebo-controlled MERLIN-TIMI (Metabolic Efficiency With Ranolazinefor

Less Ischemia in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes) 36 Trial /J. Am. Coll. Cardiol.-2009. — V. 53. — № 17. — P. 1510–1516.

171. Witchitz S., Darmon J.Y. Nicorandil safety in the long-term treatment of coronary head desease / Cardiovasc.Drugs. Ther - 1995. - № 2. – P.237-243.

172. Xia Wu C, Shin Tan W, Han Sim Toh MP, et al. Derivation and validation of a risk index to predict all-cause mortality in type 2 diabetes mellitus / J Endocrinol Metabol. – 2012. - №2(2). – P.88-95.

173. Yu-Xiang, Yan. Development and Avaluation of a Questionnaire for Measuring Suboptimal Health Status in Urban Chinese // Yu-Xiang, Yan, You-Qin Liu, Man Li at al. / J. Epidemiol. - 2009. -№3. - P. 327-342.

174. Yu-Xiang, Yan. Association of Suboptimal Health Status Cardiovascular Risk Factorsin Urban ChineseWorkers / J. of Urban Health: Bulletin of the New York Academi Medicine. - 2011. - P. 415.

175. Zhu W.L., Shan Y.D, Guo J.X. et al. Double-blind, multicenter, activecontrolled, randomized clinical trial to assess the safety and efficacy of orally administered nicorandil in patients with stable angina pectoris in China/ Circ J. - 2007.- №71(6). – P.826–833.