

# **Антиангинальные и антиатеросклеротические эффекты стандартной терапии ИБС и ее комбинации с изосорбида динитратом и никорандилом у больных стенокардией и ожирением**

Шерзод Бахадирович Мурадов  
Давлатшоҳ Усманович Нумонов  
Самаркандский государственный медицинский университет

**Аннотация:** Атеросклероз и его осложнения, такие как ишемическая болезнь сердца (ИБС), инсульт, заболевания периферических артерий и аорты, являются настоящим бедствием современной цивилизации [1]. На сегодняшний день ишемическая болезнь сердца является ведущей причиной заболеваемости и смертности населения [2]. Распространенность хронической формы ишемической болезни сердца - стабильной стенокардии в возрастной группе старше 65 лет достигает 20%. В исследование были включены 93 пациента со стенокардией I-III ФК, которые случайным образом были разделены на 3 группы. Все больные получали стандартное лечение ИБС. Пациенты второй группы получали изосорбида динитрат, а больные третьей группы - никорандил. Обследование пациента включает измерение массы тела, роста и ИМТ, эхокардиографию, велоэргометрию (ВЭМ), доплерографию сонных артерий (УЗДГ), пробу реактивной перегрузки и определение высокочувствительного С-реактивного белка в крови (Вч-СРБ), фибриногена, общего были исследованы холестерин, ЛПНП, ТГ и потребность в нитроглицерине до и после 24 недель. Лечить

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения, никорандил, ожирение, оксидативное повреждение

## **Antianginal and antiatherosclerotic effects of standard IHD therapy and its combination with isosorbide dinitrate and nicorandil in patients with angina pectoris and obesity**

Sherzod Bbaxadirovich Muradov  
Davlatshox Usmanovich Numonov  
Samarqand davlat tibbiyot universiteti

**Abstract:** Atherosclerosis and its complications, such as coronary heart disease (CHD), stroke, diseases of peripheral arteries and aorta, are a real disaster of modern civilization [1]. Today, coronary heart disease is the leading cause of morbidity and mortality in the population [2]. The prevalence of a chronic form of coronary heart disease - stable angina in the age group over 65 reaches 20%. The study included 93 patients with angina pectoris I-III FC, who were randomly divided into 3 groups. All patients received standard treatment for coronary artery disease. Patients of the second group received isosorbide dinitrate, and patients of the third group received nicorandil. Examination of the patient includes measurement of body weight, height and BMI, echocardiography, bicycle ergometry (VEM), dopplerography of the carotid arteries (USDG), reactive overload test and determination of highly sensitive C-reactive protein in the blood (Hs-CRP), fibrinogen, total cholesterol, LDL, TG and nitroglycerin requirement before and after 24 weeks. Treat

**Keywords:** ischemic heart disease, exertional angina, nicorandil, obesity, oxidative damage

## Введение

Атеросклероз и его осложнения, такие как ишемическая болезнь сердца (ИБС), инсульт, заболевания периферических артерий и аорты, являются настоящим бичом современной цивилизации [1]. Ишемическая болезнь сердца на сегодняшний день является основной причиной заболеваемости и смертности населения [2]. Хроническая ишемическая болезнь сердца - распространенность стабильной стенокардии составляет 20% в возрастной группе 65+ .

Ожирение является важной причиной атеросклероза, и его патологические эффекты в значительной степени опосредованы эндотелиальной дисфункцией (ЭД). Нарушение коронарной эндотелийзависимой вазодилатации с последующей парадоксальной вазоконстрикцией также может приводить к снижению перфузии и ишемии миокарда. ЭД активно регулирует структуру бляшек, повышая их уязвимость к повреждению и разрыву. Накопленный к настоящему времени большой объем клинического и экспериментального материала позволил рассматривать атеросклероз не только как локальный воспалительный процесс, но и как системное заболевание с развитием системной иммунной реакции [4, 5]. При атеросклероз-индуцированном изменении сосудистой сети сочетание вазоконстрикторных и воспалительных механизмов может приводить к дестабилизации ИБС и сердечно-сосудистым осложнениям [6, 7].

При постоянном увеличении числа больных ожирением с ИБС и учете коморбидности этих нозологий актуальным является поиск новых способов лечения больных ожирением со стенокардией.

Меры по профилактике сердечно -сосудистых осложнений причина ишемической болезни включают снижение прогрессирования атеросклеротических бляшек, стабилизацию пластин за счет уменьшения воспаления, предотвращения тромбоза из -за изъязвления или открытия пластин. Для этого статины назначаются антиромобоцитарные препараты, а также, в соответствии с одновременной патологией, ангиотензиновым ресторатным ферментом (IC) или антагонистами ангиотензинецекторов (ARA) (ARA I). Лекарственная терапия, направленная на профилактику атак стенокардии, включает в себя первые препараты: (бета -блокканти (женщины), блокировка линз (ВМСС) и в случае недостаточной эффективности или непереносимости для лечения коронарных сердечных заболеваний, длинных Добавлены долгосрочные нитраты нитратов, никорандил, ранолазин, триметазидин [8]. Кроме того, для пациентов с диабетом рекомендуется ранолазин и триметазидин.

Длительные нитраты являются одной из наиболее используемых групп лекарств у пациентов с стенокардией. Механизм действия нитратов в процессе метаболизма, который состоит из оксида азота, существует в вазодилатации, вызванной ими, что приводит к притоку крови в вен и уменьшение предварительного процесса, вызванного в сердце, а затем к Снижение ван Ван Ван ван эндорального давления в левом желудочке (ЛЖ) и снижение требований миокарда в кислороде. Прямое вазодилаторное влияние нитратов на коронарные артерии, как атеросклероз, так и интактный [9, 10], играет определенную роль в этом [9, 10]. Клинические и пре -клинические исследования, однако, установили наличие индукционного эффекта и в этих лекарствах и возникновение толерантности во время его использования [11].

Активатор калиевых каналов никорандил обладает двойным механизмом действия благодаря наличию в его структуре реакционноспособных нитратных групп и остатков никотинамидного агента. Один из его механизмов запускается выбросом оксида азота, что в первую очередь вызывает расширение вен, т.е. е. Уменьшите предвзятость. Второй механизм связан с активацией АТФ-зависимых калиевых каналов, что приводит к гиперполяризации мембран, ингибированию притока ионов кальция в клетки гладкой мускулатуры сосудов и последующей периферической вазодилатации (непрямая блокада кальциевых каналов) [12], приводящей в основном к вазодилатации. с помощью артериол (т. уменьшить постнагрузку). Введение никорандила эффективно снижает ишемию миокарда за счет одновременного снижения постнагрузки и преднагрузки левого желудочка, с минимальными гемодинамическими эффектами и без многих недостатков стандартных антиишемических препаратов. Никорандил полностью повторяет защитный эффект ишемического прекондиционирования, открывая АТФ-зависимые митохондриальные калиевые каналы: способствует

энергосбережению миокарда и предотвращает необратимые клеточные изменения в условиях ишемии и реперфузии [13]. Исследования показывают, что длительное применение никорандила может снижать частоту возникновения аритмий [14], снижать агрегацию тромбоцитов [15], стабилизировать бляшки коронарных артерий [16] и способствовать уменьшению выраженности свободнорадикального окисления [17], нормализовать состояние эндотелия [18] и симпатической активности сердца [19, 20]. Кроме того, крупномасштабное исследование IONA показало, что длительное применение никорандила может положительно влиять на исходы у больных со стабильной ИБС: снижение риска смерти от ИБС на 17%, нефатальный миокард . инфаркт и боль при внеплановой госпитализации сердца ( $p = 0,014$ ) [21].

Особый интерес представляют исследования препаратов, которые можно использовать для остановки и профилактики ишемии и снижения риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Целью данной работы явилось изучение отдаленных антиишемических и антиатеросклеротических эффектов стандартной терапии ИБС, включающей домашний никорандил или изосорбида динитрат у больных со стабильной стенокардией и стенокардией. ожирение.

*Цель:* исследовать антиишемические и антиатеросклеротические эффекты стандартной терапии ИБС, терапии с включением препарата никорандил и изосорбида динитрата при долгосрочном приеме у пациентов со стабильной стенокардией и ожирением.

#### *Материалы и методы*

Для исследования были отобраны 107 больных, после скрининга и первичного сбора анамнеза и симптоматики 93 больных стенокардией напряжения II-III (ФК) функционального класса были рандомизированы на 3 группы. Все пациенты дали информированное согласие на данное исследование. Средний возраст больных составил  $69,9 \pm 8,1$  года, из них 38 мужчин и 55 женщин. 1-я группа состояла из 31 человека, 2-я группа - 30 человек, 3-я группа - 32 человека. Пациенты всех трех групп получали стандартное лечение ИБС, которое включало  $\beta$ -адреноблокаторы (бисопролол 5-10 мг/сут, ацетилсалициловую кислоту (аспирин) 75-100 мг/сут, АРА II (валсартан 40-160 мг/сут) и статины ( Розувастатин 10 мг/сут с титрованием до 20 мг/сут в 6 и 12 недель. терапии).

Первая группа больных применяла бисопролол, аспирин, валсартан и розувастатин. Вторая группа дополнительно к стандартному лечению получала препараты из расширенной группы нитратов - изосорбида динитрат в дозе 20-40 мг 2 раза в сутки. К основному лечению больных 3-й группы добавляли никорандил (Кординик, ПИК-ФАРМА) в дозе 10 мг 2 р/сут, титровали в течение 5-7 дней до 20 мг 2 р/сут. Для профилактики возникновения стенокардии

больным всех групп по мере необходимости назначали таблетки нитроглицерина, а пациентам с избыточной массой тела и ожирением рекомендовали диетотерапию.

Пациенты должны были соответствовать следующим критериям: стенокардия длительностью более 3 мес. Клинически стабильный, строгое соблюдение режима лечения, подтвержденная ИБС (по данным нагрузочного теста, наличие инфаркта миокарда (ИМ) более 6 мес) до включения в исследование. и реваскуляризации, клинические проявления коронарной недостаточности). Критериями исключения для каждой группы были острая фаза с хроническими заболеваниями, сахарный диабет (СД), нестабильная стенокардия, фибрилляция предсердий, острый инфаркт или инсульт, снижение массы тела и прием гиполипидемических препаратов в течение последних 3 мес. перед проведением исследования.

Группы были сбалансированы по основным антропометрическим, возрастным и клиническим критериям. Средний индекс массы тела (ИМТ) больных в первой группе составил  $30,09 \pm 5,3$  кг/м<sup>2</sup>, во второй -  $29,40 \pm 4,2$  кг/м<sup>2</sup>, в третьей -  $31,05 \pm 3,3$  кг/м<sup>2</sup>. Для дальнейшего анализа исследуемая группа была разделена на подгруппы по ИМТ: подгруппа с нормальной массой тела (ИМТ  $30$  кг/м<sup>2</sup>). При этом доля людей с нормальным весом в первой группе составила 16,1%, во второй группе 23,3% и в третьей группе 18,75%. Доля пациентов с ожирением в 1-й группе составила 38,7%, во 2-й группе 30% и в 3-й группе 31,25%. Доля больных с ожирением в первой группе составила 45,2%, во второй группе 46,7% и в третьей. группе она составила 50%. Общая продолжительность исследования составила 24 недели.

Обследование включало антропометрию для определения массы тела, роста и ИМТ, эхокардиографию, велоэргометрию (ВЭМ) для определения пиковой мощности и общего времени физической нагрузки, ультразвуковую доплерографию сонных артерий (УЗДГ) (композиционную толщину тела интимамедиа (ИМТ)), наличие атеросклероза. бляшки и процент сужения просвета артерии), тест реактивной гиперемии для измерения процента увеличения диаметра после окклюзии плечевой артерии и высокочувствительный С-реактивный белок до и после 24-недельных измерений крови (Hs-CRP), фибриноген, общий холестерин, содержание ЛПНП, ТГ. Лечить

Статистическую обработку материалов проводили с помощью программы Statistica 10.1 параметрическими и непараметрическими методами. Результаты считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Метод наименьших значимых различий (LSD) использовался в качестве критерия для оценки статистической значимости различий между средними значениями.

### *Результаты и обсуждение*



Через 24 недели на фоне рекомендованного лечения у больных всех 3 групп отмечалось значительное улучшение клинического состояния: сопоставимые улучшения самочувствия, снижение частоты и интенсивности стенокардии, потребности в нитроглицерине, повышение работоспособности.

Через 24 недели (метка. 1) Средняя частота приступов стенокардии (ССА) в неделю и потребность в применении нитроглицерина (НГ) достоверно снизились в 3-х группах исследования: на конец исследования САП в 1-й группе составила  $16,13 \pm 10,7$  (-46,73%). по сравнению с исходными данными;  $p < 0,001$ ), 2-я группа -  $15,18 \pm 11,9$  (-47,95%;  $p < 0,001$ ), 3-я группа -  $12,30 \pm 11,2$  (-59,45%;  $p < 0,001$ ). Нитроглицерин необходим после 24 недель. 1-я группа -  $12,73 \pm 10,3$  (-51,77% от исходного уровня;  $p < 0,001$ ), 2-я группа -  $10,82 \pm 9,3$  (-54,61%;  $p < 0,001$ ), 3-я группа -  $7,96 \pm 7,6$  (-69,04%;  $p < 0,001$  иены). По данным дисперсионного анализа, в 3-й группе (принимавшей никорандил) клинические параметры ВП и ПНГ могли достоверно отличаться по сравнению с группой, получавшей только стандартное лечение ( $p=0,05$  и  $p=0,04$  соответственно).

**Таблица 1. Динамика изменения клинических показателей антиангинальной эффективности терапии больных 1-й, 2-й и 3-й групп, %**

Показатели после лечения	Группа 1 (M±т)	Группа 2 (M±т)	Группа 3 (M±т)
Частота ангинозных приступов в неделю	-46,73±18,0**	-47,95±31,6**	-59,45±30,4**
Потребность в нитроглицерине в неделю	-51,7±30,1*	-54,61±33,9**	-69,04±29,1**
Частота эпизодов ишемии миокарда, ед.	-49,81±30,5**	-50,06±34,0**	-63,96±28,8**
Продолжительность суточной ишемии миокарда, мин	-50,81±28,9**	-59,67±25,6**	-68,17±24,8**
Глубина смещения сегмента ST, мм	-44,92±28,9**	-35,00±22,5**	-59,25±31,2**
ЧСС в 1 мин	-18,11±8,7**	-15,67±9,0**	-17,11±9,4**
Max мощн., Вт	24,86±14,15*	27,77±15,6*	40,25±22,7*
Общее время нагрузки, с	48,14±25,7*	53,45±35,1*	74,57±28,5*

\* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,001$ , где «р» уровень – достоверность различий с исходными данными по критерию Вилкоксона. M±т – среднее значение показателя и его стандартное отклонение. Группа 1 – стандартная терапия, группа 2 – стандартная терапия + изосорбида динитрат, группа 3 – стандартная терапия + никорандил

Эффективность стандартного лечения и продленного приема нитратов была сравнима с эффективностью никорандила и стандартного лечения и статистически не различалась. Однако регулярно принимайте изосорбида динитрат в течение 6 месяцев. 4 пациента (13,3% во 2-й группе) прекратили прием препарата в связи с головной болью. Относительно антиангинального эффекта во 2-й группе показатели были практически такими же, как и в 1-й группе. Можно сделать вывод, что у некоторых больных со стабильной стенокардией может пропадать эффект изосорбида динитрата. По данным мониторинга ЭКГ в конце периода наблюдения определяли среднюю частоту сердечных сокращений за сутки, количество ишемических атак миокарда, суточную продолжительность ишемии миокарда (ПСИМ) и глубину ишемического смещения сегмента ST (ГИС ST) в трех группах пациентов. Следует отметить, что у пациентов, получавших никорандил, наблюдалось достоверно большее сокращение продолжительности суточной ишемии и

длительности ST GIS по данным однофакторного дисперсионного анализа, а также достигалась достоверная разница PSIM по сравнению со стандартным фоном лечения (-68,17%). против -50,81% соответственно  $p=0,026$ ) и на фоне хронического употребления нитратов в СМГИС (-59,26% против -35% соответственно;  $p=0,0259$ ).

Такая же динамика сохранилась и во время стресс-тестов. Показатели ВЭМ: к концу 24-й недели достоверно увеличились максимальная мощность нагрузки (Max power) и общее время нагрузки до клинических и электрокардиографических признаков ишемии миокарда. Все 3 группы были обработаны. с группой 1 (максимальный эффект. 40,25% против 24,86%,  $p=0,05$  и общее время загрузки 74,57% против 48,14%,  $p=0,02$ , достоверных различий между второй и третьей группами не было.

При сравнении антиангинальных эффектов комбинаций препаратов, использованных в исследованиях в подгруппах пациентов с ожирением и без ожирения, было установлено, что эффект уменьшался с увеличением ИМТ. Эти результаты были подтверждены значимой корреляцией между изменениями ИМТ и клиническими показателями во всех 3 группах (табл. 1). 2) Полученные данные можно сопоставить с более высокими уровнями липидов и глюкозы, маркерами системного воспаления и, соответственно, более высокой жесткостью сосудистой стенки и частотой атеросклероза у пациентов с ожирением.

Следует также отметить, что дозы препаратов в этом исследовании были умеренно терапевтическими и не учитывали тяжесть ожирения.

Через 24 недели по результатам УЗИ-мониторинга сонных артерий (табл. 3) КИМ левой и правой общих сонных артерий (ЗКА и ШОК) достоверно снизились в 3 группах: КИМ ПКС и ШОК уменьшились на 6,9% и 7,53% в первой группе ( $p=0,011$  и  $p=0,028$  соответственно), во второй группе - 6,79 и 6,63% ( $p=0,03$  и  $p=0,01$ ) соответственно, а в группе 3 - 10,4 и 11,84% ( $p=0,001$ ) соответственно.

В пробе реактивной гиперемии и временной окклюзии диаметр плечевой артерии, отражающий течение ЭД, был достоверно увеличен во всех группах: ВА ППД в 1-й группе - 46,18% ( $p=0,002$ ), во 2-й группе - 44,49% ( $p=0,02$ ), в 3-й группе - прирост на 62,37% ( $p=0,0014$ ). Размер бляшек, сужающих просвет брахиоцефальной артерии, также уменьшился; Показатель PSP ВСА в 1-й и 2-й группах за период исследования снизился на 4,52% и 9,41% ( $p=0,15$  и  $p=0,23$  соответственно), в 3-й группе снизился на 16,5% и достиг статистической значимости ( $p=0,028$ ).

**Таблица 2. Анализ взаимосвязи изменения клинических показателей антиангинальной эффективности и ИМТ в подгруппах с нормальным, избыточным весом и ожирением**

Показатель	Группа	Нормальный вес (M±m)	Избыточный вес (M±m)	Ожирение (M±m)	Корреляционная связь ИМТ и показателя, γ
ЧАП, %	1	-60,41±16,87	-55,00±15,31	-32,09±11,16	0,48*
	2	-78,56±17,51	-31,46±41,53	-40,38±11,92	0,46*
	3	-95,00±10,00	-75,19±27,66	-40,25±18,24	0,57*
ПНГ, %	1	-83,33±28,87	-79,33±34,85	-60,24±13,14	0,33*
	2	-70,99±30,43	-48,23±43,50	-46,43±23,17	0,30*
	3	-94,50±11,00	-85,61±29,64	-51,95±19,85	0,64*
ЧЭИМ, %	1	-72,22±25,46	-58,64±38,20	-42,68±15,13	0,41*
	2	-70,24±26,67	-43,49±43,05	-41,74±28,03	0,64*
	3	-89,50±14,18	-80,83±22,59	-45,37±19,64	0,68*
ПСИМ, %	1	-62,63±24,42	-61,47±33,95	-42,30±13,18	0,36*
	2	-80,72±15,45	-59,34±30,54	-45,90±18,25	0,46*
	3	-86,00±18,90	-82,44±19,92	-52,08±16,22	0,69*

\* -  $p < 0,05$ , где « $r$ » уровень – достоверность значимости критерия корреляции ( $\gamma$ ) гамма, характеризующего степень взаимосвязи между ИМТ и клиническими показателями. М – среднее значение показателя

**Таблица 3. Динамика показателей УЗДГ БЦА и пробы реактивной гиперемии больных 1-й, 2-й и 3-й групп, М±т**

Показатель	Группа 1 (M±т)		Группа 2 (M±т)		Группа 3 (M±т)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ТИМ ПОСА, мм	1,09±0,2	1,02±0,2*	1,10±0,2	1,02±0,1*	1,07±0,2	0,95±0,2*
ТИМ ЛОСА, мм	1,08±0,2	0,99±0,2*	1,11±0,1	1,03±0,1*	1,12±0,2	0,98±0,1*
ППД ПА, %	6,77±5,2	9,72±5,4*	5,22±4,8	7,44±4,1*	5,05±6,3	7,75±5,4*
ПСП БЦА, %	15,83±10,6	14,83±9,6	17,21±15,2	15,88±15,5	17,42±10,5	14,16±8,8*

\* -  $p < 0,05$ , где « $r$ » уровень – достоверность различий с исходными данными по критерию Вилкоксона. М±т – среднее значение показателя и его стандартное отклонение. ТИМ – толщина комплекса интима-медиа, ПОСА – правая общая сонная артерия, ЛОСА – левая общая сонная артерия, ППД ПА – процент прироста диаметра плечевой артерии, ПСП БЦА – процент стенозирования просвета брахиоцефальных артерий

Следует отметить, что хотя негативное влияние нитратов на эндотелиальные процессы [22] связано с прооксидантными эффектами, клинические исследования показали, что статины совместно с изосорбидом динитратом в составе стандартной терапии за счет своего плеiotропного действия уравнивали эти процессы и значительно снижались показатели ЗПКЯ и ШИН ТИМ, а также увеличилось ЛА ЛАД во 2-й группе. В 3-й группе после добавления никорандила наблюдалось большее нарушение эндотелиального окисления, на что указывало более выраженное снижение ИМФ при ЗКА и повышение СОГ и ПАП при ОН. Влияние статинов на липидный профиль, стабильность атеросклеротических бляшек за счет воспалительных маркеров и возможное ингибирование ангиогенеза в бляшках [23] привело к снижению процента сужения просвета во всех группах. Группа 3. Этот эффект в несколько раз больше, чем у групп 1 и 2. Последующее уменьшение размеров брахиоцефальных бляшек может быть связано с активностью никорандила в противовоспалительных и антиоксидантных механизмах [18]. И Ю. Куан Гонг и другие. [16] показали, что регрессия бляшек на никорандиле может быть связана с увеличением количества фиброзной ткани и уменьшением объема некротических ядер.

Следует отметить, что длительное медикаментозное лечение во всех 3 группах не вызывало негативных изменений лабораторных показателей (табл. 4).



**Таблица 4. Изменения лабораторных показателей на фоне лечения**

Показатель	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
	До лечения	Через 6 мес.	До лечения	Через 6 мес.	До лечения	Через 6 мес.
ОХС, ммоль/л	6,12±1,6	4,98±0,8**	5,67±1,4	4,58±0,7*	6,14±1,3	5,08±1,1**
ЛПНП, ммоль/л	3,49±0,8	2,45±0,5**	2,96±1,1	2,12±0,7**	3,45±1,2	2,58±1,0**
ТГ, ммоль/л	2,03±0,8	1,58±0,4**	2,38±1,6	1,73±1,0**	2,44±1,1	2,05±1,0**
Фибриноген, ммоль/л	3,84±1,0	3,45±0,7*, Δ -8,05%	4,35±1,2	3,81±1,1*, Δ -11,66%	3,98±1,5	3,22±1,0**, Δ=-16,46%
Вч-СРБ, мг/л	3,02±1,7	2,23±1,0**, Δ -22,16%	3,32±2,0	2,41 ±1,5**, Δ -23,38%	3,84±1,9	2,45±1,5**, Δ -37,08%

\* - p<0,05, \*\* - p<0,001, Δ - процент изменения показателя в процессе лечения

Все показатели профиля липидов (общий холестерин, ЛПНП, триглицериды) снизились во всех 3 группах без существенных различий между группами. Этот результат во многом обусловлен гиполипидемическим действием розувастатина, который также обладает многими плеiotропными эффектами [24], такими как уменьшение выраженности свободнорадикального окисления, ЭД и воспалительных процессов в сосудистых стенках. Эти «нелипидные» свойства играют роль в снижении уровней hs-CRP и фибриногена, отражая хроническое системное воспаление, сопровождающее ишемическую болезнь сердца. Однако в группе никорандила снижение уровня фибриногена было более чем в два раза выше, чем в группе стандартного лечения (-16,46% против -8,05%, соответственно,  $p=0,042$ ), и концентрации вч-СРБ. подтверждение. Оказывает положительный эффект за счет уменьшения процессов окислительного повреждения и системного воспаления.

Таким образом, наши данные показывают, что стандартная терапия ИБС (включающая бисопролол, валсартан, аспирин и статины) оказывает высокий антиангинальный и антиишемический эффект у больных стенокардией, а добавление изосорбида динитрата и отечественного препарата никорандил (Кординик, ПИК-Фармацевтика). Эти эффекты были более выражены в подгруппах нормальных пациентов и пациентов с ожирением, чем в подгруппе пациентов с ожирением, на что указывает достоверная корреляция между ИМТ и клиническими параметрами. Частота приступов стенокардии, суточная продолжительность ишемии миокарда по данным ХМ ЭКГ, пиковая мощность и общее время нагрузки при ВЭМ были более достоверно улучшены в 3-й группе по сравнению с 1-й группой, получавшей только никорандил, бисопролол, аспирин и статины (стандартная обработка) и сопоставима с группой 2 (добавление изосорбида динитрата). Комбинацию этих препаратов также назначали всем 3 группам в течение 6 мес. в результате чего уменьшилась ЭД, отмечена тенденция к уменьшению размеров атеросклеротических бляшек в 1-й и 2-й группах, которая достигла статистической значимости в 3-й группе. Можно отметить, что нитрат нитрата нитрата нитрата уменьшает окислительные поражения и системное воспаление, что в конечном итоге приводит к снижению развития клятвы и развитию атеросклероза, что приводит к антицентральности

и длительной защите эндотелиальных. Ожирение в толпе. Высокая популярность и его роль в патогенезе коронарной болезни сердца требуют более подробных исследований по этой проблеме. Это комплексный метод лечения пациентов с стенокардией с чрезмерным весом и ожирением.

### Использованная литература

1. Kones R. Recent advances in the management of chronic stable angina I: approach to the patient, diagnosis, pathophysiology, risk stratification, and gender disparities // *Vase Health RiskManag.* 2010 Aug 9. Vol. 6. P. 635–656.
2. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M. et al. Heart disease and stroke statistics-2012 update: a report from the American Heart Association // *Circulation.* 2012 Jan 3. Vol. 125 (1). P. 2–220.
3. Lloyd-Jones D., Adams R.J., Brown T.M. et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics - 2010 update: a report from the American Heart Association // *Circulation.* 2010 Feb 23. Vol. 121 (7). P. 948–954.
4. Ikeda U. Inflammation and coronary artery disease // *Curr Vase Pharmacol.* 2003 Mar. Vol. 1 (1). P. 65–70.
5. Ridker P.M. Testing the inflammatory hypothesis of atherothrombosis: scientific rationale for the cardiovascular inflammation reduction trial (CIRT) // *J Thromb Haemost.* 2009 Jul. Vol 7 (Suppl 1). P. 332–339.
6. Verma S., Anderson T.J. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist // *Circulation.* 2002 Feb 5. Vol. 105 (5). P. 546–549.
7. Mudau M., Genis A., Lochner A., Strijdom H. Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis // *Cardiovasc J Afr.* 2012 May. Vol. 23 (4). P. 222–231.
8. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology // *Eur Heart J.* 2013 Oct. Vol 34 (38). P. 2949–3003.
9. Parker J.D., Parker J.O. Nitrate therapy for stable angina pectoris // *N Engl J Med.* 1998 Feb 19. Vol. 338 (8). P. 520–531.
10. Reid J. Organic nitrate therapy for angina pectoris // *Med J Aust.* 1994 Feb 7. Vol. 160 (3). P. 129–133.
11. Munzel T., Daiber A., Gori T. Nitrate therapy: new aspects concerning molecular action and tolerance // *Circulation.* 2011 May 17. Vol. 123 (19). P. 2132–2144.
12. Gayet J.L., Paganelli F., Cohen-Solal A. Update on the medical treatment of stable angina // *Arch Cardiovasc Dis.* 2011 Oct. Vol 104 (10). P. 536–544.
13. Kinoshita M., Sakai K. Pharmacology and therapeutic effects of nicorandil // *Cardiovasc Drugs Ther.* 1990 Aug. Vol 4 (4). P. 1075–1088.

14. Meany T.B., Richardson P., Camm A.J. et al.. Exercise capacity after single and twice-daily doses of nicorandil in chronic stable angina pectoris // *Am J Cardiol.* 1989 Jun 20. Vol. 63 (21). P. 66–70.
15. Airaksinen K.E., Huikuri H.V. Antiarrhythmic effect of repeated coronary occlusion during balloon angioplasty // *J Am Coll Cardiol.* 1997 Apr. Vol. 29 (5). P.1035–1038.
16. Sakamoto T., Kaikita K., Miyamoto S. et al. Effects of nicorandil on endogenous fibrinolytic capacity in patients with coronary artery disease // *Circ J.* 2004 Mar. Vol. 68 (3). P. 232–235.
17. Izumiya Y., Kojima S., Kojima S. et al. Long-term use of oral nicorandil stabilizes coronary plaque in patients with stable angina pectoris // *Atherosclerosis.* 2011 Feb. Vol. 214 (2). P. 415–421.
18. Markham A., Plosker G.L., Goa K.L. Nicorandil. An updated review of its use in ischaemic heart disease with emphasis on its cardioprotective effects // *Drugs.* 2000 Oct. Vol. 60 (4). P. 955–974.
19. Sekiya M., Sato M., Funada J. et al.. Effects of the long-term administration of nicorandil on vascular endothelial function and the progression of arteriosclerosis // *J Cardiovasc Pharmacol.* 2005 Jul. Vol. 46 (1). P. 63–67.
20. Kasama S., Toyama T., Sumino H. et al. Long-term nicorandil therapy improves cardiac sympathetic nerve activity after reperfusion therapy in patients with first acute myocardial infarction // *J Nucl Med.* 2007 Oct. Vol. 48 (10). P. 1676–1682.
21. Kasama S., Toyama T., Hatori T. et al. Comparative effects of nicorandil with isosorbide mononitrate on cardiac sympathetic nerve activity and left ventricular function in patients with ischemic cardiomyopathy // *Am Heart J.* 2005 Sep. Vol. 150 (3). P. 477.
22. IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial // *Lancet.* 2002 Apr 13. Vol. 359 (9314). P. 1269–1275.
23. Thomas G.R., DiFabio J.M., Gori T., Parker J.D. Once daily therapy with isosorbide-5-mononitrate causes endothelial dysfunction in humans: evidence of a free-radical-mediated mechanism // *J Am Coll Cardiol.* 2007 Mar 27. Vol. 49 (12). P. 1289–1295.
24. Kjekshus J., Apetrei E., Barrios V. et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure // *N Engl J Med.* 2007 Nov 29. Vol. 357 (22). P. 2248–2261.