

Эффективность стандартной терапии ишемической болезни сердца в сочетании с никорандилом у пациентов со стенокардией. Исследование взаимосвязи дисфункции эндотелия с данными лабораторно-инструментальных исследований

Ю.А.Солодова[✉], А.С.Адамчик

ГБОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России. 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4

Проводилось исследование взаимосвязи показателей эндотелиальной дисфункции (ЭД) у пациентов со стенокардией с данными лабораторно-инструментальных исследований – показателями клинической оценки течения стенокардии, процессов ремоделирования миокарда, провоспалительными маркерами и липидами крови. Также оценивалась антиишемическая, антиангинальная, кардиопротективная, эндотелиопротективная и антиатеросклеротическая эффективность стандартной терапии ишемической болезни сердца (ИБС) в сравнении с комбинацией стандартной терапии ИБС и препарата группы активаторов калиевых каналов никорандила у пациентов со стенокардией напряжения II–III функционального класса при долгосрочном приеме. Результаты исследования свидетельствуют о наличии достоверной корреляции между динамикой показателей ЭД и количеством и продолжительностью эпизодов ишемии миокарда, некоторыми морфофункциональными показателями миокарда, липидами крови и воспалительными маркерами. Включение в состав стандартной терапии ИБС никорандила приводит к более значимым изменениям показателей ЭД и атерогенеза, клинической оценки течения стенокардии, процессов ремоделирования миокарда, факторов воспаления.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения, никорандил, стандартная терапия, эндотелиальная дисфункция, оксидативное повреждение.

[✉]proped.kgmu@mail.ru

Для цитирования: Солодова Ю.А., Адамчик А.С. Эффективность стандартной терапии ишемической болезни сердца в сочетании с никорандилом у пациентов со стенокардией. Исследование взаимосвязи дисфункции эндотелия с данными лабораторно-инструментальных исследований. Consilium Medicum. 2016; 18 (5): 48–52.

Efficiency of coronary heart disease standard therapy in combination with nitorandil in patients with angina. Study of the correlation of endothelial dysfunction with data of laboratory and instrumental investigations

Yu.A.Solodova[✉], A.S.Adamchik

Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 350063, Russian Federation, Krasnodar, ul. Sedina, d. 4

We investigated the association of indicators of endothelial dysfunction (ED) in patients with angina pectoris with the data of laboratory and instrumental studies – clinical indicators of current angina, myocardial remodeling processes, pro-inflammatory markers and blood lipids. Also evaluated antiischemic, antianginal, cardioprotective, endothelioprotective and antiatherosclerotic efficiency of standard therapy of coronary heart disease (CHD) compared with a combination of CHD standard therapy with the drug of group of potassium channel activators nitorandil in patients with II–III angina functional class in long-term administration. Results of the study indicate a significant correlation between ED performance indicators and the number and duration of episodes of myocardial ischemia, some myocardial morphofunctional parameters, lipid profile and inflammatory markers. The inclusion of nitorandil into the standard therapy of CHD leads to more significant changes in the ED parameters and atherogenesis, clinical evaluation of angina pectoris, myocardial remodeling processes, pro-inflammatory factors.

Key words: coronary heart disease, stable angina, nitorandil, standard therapy, endothelial dysfunction, oxidative damage.

[✉]proped.kgmu@mail.ru

For citation: Solodova Yu.A., Adamchik A.S. Efficiency of coronary heart disease standard therapy in combination with nitorandil in patients with angina. Study of the correlation of endothelial dysfunction with data of laboratory and instrumental investigations. Consilium Medicum. 2016; 18 (5): 48–52.

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – одна из важнейших проблем современности вследствие ее высокой распространенности в структуре общей заболеваемости, смертности и инвалидизации [1]. Наиболее частым проявлением ИБС (до 48% случаев) является стенокардия, а распространенность стабильной стенокардии в возрастной популяционной группе старше 65 лет достигает 20% [2].

Патогенез стабильной стенокардии является сложным и зачастую обусловлен атероматозным поражением эпикардиальных коронарных артерий, что приводит к ограничению коронарного кровотока и его неспособности обеспечивать адекватный приток крови к миокарду. Важную роль в этом процессе также могут играть коронарный вазоспазм, микрососудистая дисфункция [3].

Хроническое воздействие факторов сердечно-сосудистого риска истощает защитные механизмы сосудистого эндотелия, ставя под угрозу его целостность, и в конечном счете инициирует эндотелиальную дисфункцию (ЭД) [4]. Нарушение эндотелийзависимой вазодилатации коронарных артерий с последующей парадоксальной вазоконстрикцией может приводить к снижению перфузии и ишемии миокарда. Маркеры хронического системного воспаления взаимосвязаны с ЭД (P-селектин, интерлейкин-6,

фактор некроза опухоли α , растворимая молекула межклеточной адгезии, C-реактивный белок – СРБ) и имеют высокую прогностическую значимость у пациентов с ИБС [5]. ЭД активно модулирует архитектуру бляшек, усиливая их уязвимость к повреждению и разрыву. Активация гуморальных факторов системного воспаления, нарушение процессов деградации коллагена при ЭД способствуют фиброзированию миокарда, увеличению его жесткости и как следствие – развитию диастолической дисфункции и расширению полостей, снижению сократительной способности [6].

Мероприятия с целью профилактики сердечно-сосудистых осложнений ИБС включают в себя снижение прогрессирования атеросклеротической бляшки, ее стабилизацию путем уменьшения воспаления, предотвращение тромбоза в результате изъязвления или разрыва бляшки. Для этого назначаются статины, антитромбоцитарные препараты, а также, в соответствии с сопутствующей патологией, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II. Медикаментозная терапия, направленная на профилактику приступов стенокардии, включает препараты 1-й линии: β -адреноблокаторы, блокаторы медленных кальциевых каналов, а в случае их недостаточной эффективности или непереносимости к лечению ИБС в качестве препаратов 2-й линии могут быть

добавлены ивабрадин, пролонгированные нитраты, никорандил, ранолозин, триметазидин [7].

Активатор калиевых каналов никорандил обладает двойным механизмом действия благодаря наличию в его структуре активной нитратной группы и остатка амидной части никотиновой кислоты. Один из его механизмов запускается высвобождающимся оксидом азота, что приводит к преимущественно венозной дилатации, т.е. снижению преднагрузки. Второй механизм, связанный с активацией АТФ-зависимых калиевых каналов, приводит к гиперполяризации мембран, ингибированию притока ионов кальция в клетки гладкой мускулатуры сосудов и последующей периферической вазодилатации (непрямому блокированию кальциевых каналов) [8], что ведет к вазодилатации преимущественно мелких артерий, т.е. снижению посленагрузки. Прием никорандила эффективно уменьшает ишемию миокарда – обеспечивает одновременное снижение после- и преднагрузки на левый желудочек (ЛЖ) при минимальном влиянии на гемодинамику и не имеет многих недостатков, характерных для стандартных противоишемических средств. Открывая АТФ-зависимые калиевые каналы митохондрии, никорандил полностью воспроизводит защитный эффект ишемического preconditionирования: способствует энергосбережению в сердечной мышце и предотвращает необратимые клеточные изменения в условиях ишемии и реперфузии [9]. В исходе долгосрочной терапии никорандил стабилизировал атеросклеротические бляшки у пациентов со стенокардией, а в исследовании на мышинной модели атеросклероза способствовал уменьшению выраженности маркеров оксидативного стресса и провоспалительных цитокинов [10, 11].

Изучение препаратов, которые могут быть использованы и для купирования, и для профилактики ишемии, способны к тому же снижать риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, а также исследование дополнительных возможностей малоинвазивной диагностики и контроля течения стенокардии представляют особый интерес. Целью данной работы явилось исследование эффективности воздействия на структурно-функциональные показатели миокарда и эндотелия стандартной терапии ИБС с включением препарата никорандил отечественного производства (Кординик, компания ПИК-ФАРМА) при долгосрочном приеме у пациентов со стабильной стенокардией, а также определение взаимосвязи ЭД с данными лабораторно-инструментальных исследований.

Материалы и методы

В исследование были отобраны 107 пациентов, после скрининга и первичного сбора анамнеза и жалоб рандомизированы на 2 группы 63 пациента со стабильной стенокардией II и III функционального класса. У всех больных было получено информированное согласие на данное исследование. В 1-ю группу был рандомизирован 31 человек, во 2-ю – 32. Пациенты обеих групп получали стандартную терапию ИБС, включавшую β-адреноблокаторы в виде бисопролола 5–10 мг/сут, ацетилсалициловую кислоту (АСК) 75–100 мг/сут, блокаторы рецепторов ангиотензина II в виде валсартана 40–160 мг/сут и статины (розувастатин) в дозе 10 мг/сут с коррекцией дозы до 20 мг/сут через 6 и 12 нед терапии.

Больные 1-й группы принимали бисопролол, АСК, валсартан и розувастатин. К основной терапии пациентам 2-й группы был добавлен никорандил (Кординик, компания ПИК-ФАРМА) в дозе 10 мг 2 раза в сутки с титрованием дозы в течение 5–7 дней до 20 мг 2 раза в сутки. Для купирования приступов стенокардии при необходимости пациенты всех групп пользовались таблетками нитроглицерина, лица с избыточной массой тела и ожирением получали рекомендации по диетотерапии.

Таблица 1. Динамика показателей УЗДГ БЦА и пробы реактивной гиперемии больных 1 и 2-й групп

Показатели	1-я группа (M±m)		2-я группа (M±m)	
	до лечения	через 6 мес	до лечения	через 6 мес
ТКИМ ПОСА, мм	1,09±0,2	1,02±0,2*	1,07±0,2	0,95±0,2*
ТКИМ ЛОСА, мм	1,08±0,2	0,99±0,2*	1,12±0,2	0,98±0,1*
ППД ПА	6,77±5,2	9,72±5,4*	5,05±6,3	7,75±5,4*
ПСП БЦА	15,83±10,6	14,83±9,6	17,42±10,5	14,16±8,8*

Здесь и далее в табл. 3–5: * $p < 0,05$; в табл. 2, 3: M±m – среднее значение показателя и его стандартное отклонение.

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

Показатели	1-я группа (M±m)		2-я группа (M±m)	
	до лечения	через 6 мес	до лечения	через 6 мес
ЧАП в неделю	27,04±13,6	16,13±10,7**	23,67±13,6	12,30±11,2**
Частота эпизодов ишемии миокарда, ед.	4,52±3,8	2,43±2,9**	5,07±3,6	2,44±2,7**
ПСИМ, мин	8,84±6,3	4,45±4,5**	8,98±7,5	3,74±4,3**

Примечание. 1-я группа – стандартная терапия, 2-я группа – стандартная терапия + никорандил. Здесь и далее в табл. 3, 4: ** $p < 0,001$.

Таблица 3. Динамика морфофункциональных показателей миокарда по ЭхоКГ у больных 1 и 2-й групп

Показатели	1-я группа (M±m)		2-я группа (M±m)	
	до лечения	через 6 мес	до лечения	через 6 мес
КДР ЛЖ, см	4,68±0,6	4,56±0,5*	4,66±0,4	4,41±0,4**
Толщина ЗСЛЖ, см	1,03±0,1	0,98±0,1*	1,16±0,1	1,06±0,1**
Толщина межжелудочковой перегородки, см	1,20±0,1	1,13±0,1*	1,22±0,1	1,15±0,1*
Величина левого предсердия, см	3,88±0,4	3,80±0,4*	4,00±0,4	3,92±0,4
Фракция выброса, %	57,57±8,6	58,00±7,9	59,63±7,6	61,41±6,5*
Соотношение Е/А	0,75±0,5	0,79±0,4*	0,65±0,2	0,74±0,2**
ИММЛЖ	119,94±28,6	105,68±19,9*	133,39±28,6	108,84±21,9*

Таблица 4. Изменения лабораторных показателей на фоне лечения

Показатель	1-я группа		2-я группа	
	до лечения	через 6 мес	до лечения	через 6 мес
ОХС, ммоль/л	6,12±1,6	4,98±0,8**	6,14±1,3	5,08±1,1**
ЛПНП, ммоль/л	3,49±0,8	2,45±0,5**	3,45±1,2	2,58±1,0**
Триглицериды, ммоль/л	2,03±0,8	1,58±0,4**	2,44±1,1	2,05±1,0**
ФГ, ммоль/л	3,84±1,0	3,45±0,7*, $\Delta = -8,05\%$	3,98±1,5	3,22±1,0**, $\Delta = -16,46\%$
ВчСРБ, мг/л	3,02±1,7	2,23±1,0**, $\Delta = -22,16\%$	3,84±1,9	2,45±1,5**, $\Delta = -37,08\%$

Примечание. Δ – процент изменения показателя в процессе лечения.

Пациенты должны были соответствовать следующим критериям: длительность стенокардии напряжения более 3 мес до включения в исследование, клиническая стабильность, строгое соблюдение режима терапии, подтвержденный диагноз ИБС (на основании данных тестов с физической нагрузкой, наличия перенесенного инфаркта миокарда давностью более 6 мес и проведенной реваскуляризации, клинических проявлений коронарной недостаточности). Критериями исключения во всех группах стали сопутствующие хронические заболевания в стадии обострения, сахарный диабет, нестабильная стенокардия, фибрилляция предсердий, острый инфаркт или инсульт, прием препаратов с целью снижения массы тела и гиполипидемических средств в течение последних 3 мес перед исследованием.

Для выявления отличия между группами по совокупности количественных показателей был использован дискриминантный анализ и применен метод последовательного исключения переменных (показателей) из модели. Статистика лямбда Уилкса (λ) нашего анализа, являющаяся основным показателем адекватности модели дискриминации, составила 0,658. Полученный результат свидетельство-

вал в пользу однородности групп ($p < 0,0001$, p -уровень – достоверность различий с исходными данными по критерию Вилкоксона).

Исследование пациентов включало проведение эхокардиографии (ЭхоКГ) с определением параметров ремоделирования сердца и оценкой диастолической дисфункции ЛЖ; холтеровское мониторирование электрокардиограммы (ХМ ЭКГ) с определением числа эпизодов ишемии миокарда, продолжительности суточной ишемии миокарда (ПСИМ), средней глубины смещения сегмента ST; а также определение высокочувствительного СРБ (вчСРБ), фибриногена (ФГ), показателей липидного спектра – общего холестерина (ОХС), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов до и после 24 нед лечения. Исследование ЭД проводили с помощью ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) сонных артерий (определялись толщина комплекса интима–медиа – ТКИМ, наличие атеросклеротических бляшек и процент стенозирования ими просвета артерий) и пробы реактивной гиперемии с определением процента прироста диаметра плечевой артерии (ППД ПА) после ее окклюзии.

Статистическая обработка материала проведена с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.1 с использованием параметрических и непараметрических методов. Для корреляционного анализа применяли расчет средних величин показателей корреляционных отношений для количественных признаков по Пирсону (r). Статистически значимыми считали результаты при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

За 24 нед значимое улучшение клинического состояния на фоне рекомендованной терапии было отмечено у пациентов всех трех групп: наблюдались сопоставимые улучшения самочувствия, уменьшение частоты и интенсивности ангинозных болей, потребности в нитроглицерине, повышение работоспособности.

Через 24 нед наблюдения по данным УЗДГ сонных артерий (табл. 1) у больных в группах было отмечено достоверное уменьшение ТКИМ правой (ПОСА) и левой общих сонных артерий (ЛОСА); ТКИМ ПОСА и ЛОСА в 1-й группе уменьшились на 6,9 и 7,53% ($p=0,011$, $p=0,028$ соответственно), во 2-й группе – на 10,4 и 11,84% ($p < 0,001$). По показателю ППД ПА, производимого в ходе пробы реактивной гиперемии с временной окклюзией, которая отражает процессы ЭД, в обеих группах был продемонстрирован значимый рост: ППД ПА в 1-й группе увеличился на 46,18% ($p=0,002$), во 2-й – на 62,37% ($p=0,0014$). Также произошло уменьшение размеров бляшек, стенозировавших просвет брахиоцефальных артерий (БЦА). В ходе исследования процент стенозирования просвета (ПСП) БЦА в 1-й группе снизился на 4,52% ($p=0,15$), а во 2-й – на 16,5%, достигнув статистической значимости ($p=0,028$).

Следует отметить, что статин, входивший в состав стандартной терапии, за счет своего плейотропного действия способствовал нивелированию прооксидативных процессов в эндотелии, что, возможно, отразилось на значимом уменьшении показателей ТКИМ ПОСА и ЛОСА, а также увеличении ППД ПА в обеих группах. Во 2-й группе, включавшей никорандил, произошло большее ослабление оксидативного воздействия на эндотелий, выразившееся в более значимом уменьшении ТКИМ ПОСА и ЛОСА, увеличении ППД ПА. Доказанное влияние статинов на липидный спектр, стабилизацию атеросклеротических бляшек, опосредованное через маркеры воспаления, возможное подавление ангиогенеза в бляшках [12] привело к уменьшению процента стенозирования ими просвета сосудов во всех группах. Данный эффект во 2-й группе превзошел таковой в 1-й группе в несколько раз. Дополнительное уменьшение размеров бляшек в БЦА, можно предположить, вызвано активностью никорандила в отношении противоспалительных и антиоксидантных механизмов [13]. К тому же Y. Izumiya и соавт. [11] показали, что регрессия бляшек никорандилом может быть связана с увеличением в ней процента фиброзной ткани и уменьшением объема некротического ядра.

Через 24 нед (табл. 2) в группах исследования было отмечено значительное снижение средней частоты ангинозных приступов (ЧАП) в неделю: ЧАП к концу исследования в 1-й группе составила $16,13 \pm 10,7$ (-46,73% в сравнении с исходными данными; $p < 0,001$), во 2-й группе – $12,30 \pm 11,2$ (-59,45%; $p < 0,001$). По данным ХМ ЭКГ в конце периода наблюдения у пациентов 1 и 2-й групп отмечалось сопоставимое достоверное снижение количества эпизодов ишемии миокарда, ПСИМ. По данным дисперсионного анализа во 2-й группе (с никорандилом) удалось достичь достоверно значимой разницы клинических показателей ЧАП (-46,73% против -59,45% соответственно; $p=0,05$) и ПСИМ (-50,81% против -68,17% соответственно; $p=0,026$) по сравнению с группой получавших только стандартную терапию.

Через 6 мес наблюдения по данным ЭхоКГ у больных обеих групп были отмечены достоверное снижение ин-

декса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), конечно-диастолического размера (КДР) ЛЖ, увеличение показателя диастолического кровенаполнения (Е/А), а также тенденция к возрастанию фракции выброса ЛЖ (табл. 3). Изменения показателей в процессе лечения группы никорандила превосходили таковые по сравнению с 1-й группой, однако в связи с большой дисперсией в группах и относительно небольшим числом пациентов в выборке значимость отличий была достигнута только по показателю КДР ЛЖ ($p=0,0017$) и ИММЛЖ ($p=0,044$).

Необходимо указать, что длительная терапия препаратами двух групп не приводила к негативным изменениям лабораторных показателей (табл. 4).

В группах наблюдалось снижение всех показателей липидного спектра (ОХС, ЛПНП, триглицеридов) без значимых отличий между группами. Данный результат был обеспечен в значительной мере гиполипидемическим действием розувастатина, обладающего также рядом положительных эффектов [14], таких как снижение выраженности свободнорадикального окисления, ЭД, воспалительных процессов стенки сосудов. Эти «нелипидные» свойства сыграли свою роль в процессе снижения показателей вЧСРБ и ФГ, отражающих процессы хронического системного воспаления, которое сопровождается ИБС. Однако в группе никорандила снижение уровня ФГ было более чем в 2 раза по сравнению с показателями группы стандартной терапии (-16,46% против -8,05% соответственно; $p=0,042$), также значимо снизилась концентрация вЧСРБ (-37,08% против -22,16% соответственно, $p=0,003$), что может являться подтверждением его положительного влияния на процессы редуцирования оксидативного повреждения и системного воспаления.

Для исследования взаимосвязи показателей ЭД с данными других лабораторно-инструментальных исследований был проведен корреляционный анализ с расчетом средних величин показателей корреляционных отношений по Пирсону – r (табл. 5). Выявили, что у пациентов со стенокардией напряжения II–III функционального класса отмечаются выраженные отрицательные корреляции между показателями ЭД (ППД ПА) и показателями клинической и электрокардиографической оценки ишемии миокарда ($r_{\text{ЧАП}}=-0,64$, $r_{\text{ЧЭИМ}}=-0,79$, $r_{\text{ПСИМ}}=-0,78$ при $p < 0,05$). Причем наиболее тесные корреляции отмечены с показателями ХМ ЭКГ, отражающими наличие, в том числе, безболевых эпизодов ишемии миокарда. Такая взаимосвязь может быть обусловлена наличием у пациентов со стабильной стенокардией напряжения микроваскулярной составляющей стенокардии, а показатели поражения эндотелия могут служить ее непрямыми маркерами. ЭД – один из самых ранних факторов атеросклероза, как и сам атеросклеротический процесс, зачастую развивается одновременно в нескольких сосудистых регионах. Об этом говорят и результаты регистров AGATHA [15] и REACH [16], в которых было выявлено, что частота поражения двух и более сосудистых бассейнов может составлять 15,9–36%. Схожие уровни взаимосвязи с показателями пробы реактивной гиперемии обнаруживаются и у величины вЧСРБ ($r_{\text{вЧСРБ}}=-0,72$; $p < 0,05$), ФГ ($r_{\text{ФГ}}=-0,40$; $p < 0,05$), ОХС ($r_{\text{ОХС}}=-0,61$; $p < 0,05$), что объясняется системностью течения процесса ЭД, атеросклероза и связанных с ними воспалительных реакций. Связь между данными УЗДГ сонных артерий и морфофункциональными показателями миокарда по ЭхоКГ носила характер слабой силы, однако между ППД ПА, задней стенкой ЛЖ (ЗСЛЖ) и межжелудочковой перегородкой выявилась тенденция к умеренной корреляции на уровне достоверности ($r_{\text{ЗСЛЖ}}=-0,29$, $r_{\text{МЖП}}=-0,25$; $p=0,057$ и $0,07$ соответственно), значимая же корреляция ($p < 0,05$) была достигнута между показателями ППД ПА и КДР ($r_{\text{КДР}}=-0,40$), ППД ПА и Е/А ($r_{\text{Е/А}}=0,39$), ТКИМ ПОСА и Е/А ($r_{\text{Е/А}}=-0,31$). Эти данные, возможно, подтверждают мнение

Таблица 5. Корреляция показателей УЗДГ сонных артерий и основных лабораторно-инструментальных данных исследования до лечения, г				
Переменная	ТКИМ ПОСА	ТКИМ ЛОСА	ППД ПА	ПСП БЦА
КДР	0,14	0,18	-0,40*	0,26
ЗСЛЖ	0,10	0,14	-0,29	0,09
Межжелудочковая перегородка	0,14	0,15	-0,25	0,18
Левое предсердие	0,01	0,01	-0,17	0,13
Фракция выброса	-0,07	-0,19	0,11	-0,08
Е/А	-0,31*	-0,24	0,39*	-0,25
ОХС	0,63*	0,57*	-0,61*	0,61*
ЛПНП	0,30*	0,26	-0,42*	0,30*
Триглицериды	0,27*	0,26	-0,31	0,36*
ФГ	0,32*	0,32*	-0,40*	0,48*
ВчСРБ	0,39*	0,37*	-0,72*	0,45*
ЧАП	0,14	0,15	-0,64*	0,27
Число эпизодов ишемии миокарда	0,24	0,21	-0,79*	0,62*
ПСИМ	0,27	0,21	-0,78*	0,53*

Примечание: г – взаимосвязь показателей. Связь между показателями оценивалась как сильная при $r > 0,7$, средней силы – при $r = 0,3-0,7$, слабая – при $r < 0,3$.

о «повсеместном» развитии ЭД, в том числе в интрамиокардиальных сосудах, и активном ее участии в процессах ремоделирования миокарда [17, 18].

Заключение

Результаты нашего исследования свидетельствуют о высокой антиатеросклеротической, антиангинальной и антиишемической эффективности стандартной терапии ИБС, включающей бисопролол, валсартан, АСК и статины, у пациентов со стенокардией напряжения, усиливающейся с добавлением отечественного препарата никорандила (Кордник, компания ПИК-ФАРМА). ЧАП, ПСИМ по данным ХМ ЭКГ достоверно более значимо улучшились во 2-й группе, принимавшей никорандил, по сравнению с 1-й группой, получавшей только стандартную терапию. Также прием комбинаций данных препаратов в обеих группах в течение 6 мес привел к уменьшению ЭД сосудов, в 1-й группе имелась тенденция к сокращению размеров атеросклеротических бляшек, достигшая статистической значимости во 2-й группе. Никорандил, сочетая в себе свойства агониста АТФ-зависимых калиевых каналов и обладая нитратоподобным вазодилатирующим эффектом, активизирует процессы ишемического прекодиционирования; в составе стандартной терапии никорандил способен активно редуцировать оксидативное повреждение, что в конечном итоге приводит к замедлению прогрессирования ЭД и атеросклероза.

Выявленные коррелятивные связи между показателями ЭД, исследованными в ходе УЗДГ сонных артерий, и показателями клинической и электрокардиографической оценки ишемии миокарда, морфофункциональными показателями миокарда, липидными и провоспалительными маркерами атеросклероза говорят о том, что развивающийся системный процесс воспаления и ЭД напрямую или опосредованно через различные механизмы способствует усугублению ишемии миокарда и может приводить к дестабилизации ИБС и сердечно-сосудистым осложнениям.

Литература/References

1. Roger VL et al. Heart disease and stroke statistics-2012 update a report from the American heart association. *Circulation* 2012; 125 (1): e2–e220.
2. Lloyd-Jones D et al. Heart disease and stroke statistics-2010 update a report from the American Heart Association. *Circulation* 2010; 121 (7): e46–e215.
3. Tarkin JM, Kaski JC. Pharmacological treatment of chronic stable angina pectoris. *Clin Med* 2013; 13 (1): 63–70.

4. Choi BJ et al. Coronary endothelial dysfunction is associated with inflammation and vasa vasorum proliferation in patients with early atherosclerosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2014; 34 (11): 2473–7.
5. Li JJ, Fang CH. C-reactive protein is not only an inflammatory marker but also a direct cause of cardiovascular diseases. *Med Hypotheses* 2004; 62 (4): 499–506.
6. Dzemali O et al. Surgical left ventricular remodeling leads to better long-term survival and exercise tolerance than coronary artery bypass grafting alone in patients with moderate ischemic cardiomyopathy. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 2009; 138 (3): 663–8.
7. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2013; 34 (38): 2949–3003.
8. Gayet JL, Paganelli F, Cohen-Solal A. Update on the medical treatment of stable angina. *Arch Cardiovasc Dis* 2011; 104 (10): 536–44.
9. Ahmed LA et al. Pharmacological preconditioning with nicorandil and pioglitazone attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury in rats. *Eur J Pharm* 2011; 663 (1): 51–8.
10. 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; 359 (9314): 1269–75.
11. 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; 214 (2): 415–21.
12. Кухарчук В.В., Сергиенко И.В., Семенова А.Е. Возможные механизмы стабилизации атеросклеротической бляшки на фоне терапии розувастатином. Атеросклероз и дислипидемии. 2010; 1. / Kukharчук V.V., Sergienko I.V., Semenova A.E. *Vozmozhnye mekhanizmy stabilizatsii ateroskleroticheskoi blyashki na fone terapii rozuvastatinom. Ateroskleroz i displidemii*. 2010; 1. [in Russian]
13. 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; 46: 63–7.
14. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *New Eng J Med* 2007; 357 (22): 2248–61.
15. Комаров А.Л., Панченко Е.П. Частота поражений различных сосудистых бассейнов и медикаментозное лечение больных с высоким риском атеротромботических осложнений. Российские результаты международного исследования АГАТНА. *Кардиология*. 2004; 11: 39–44. / Komarov A.L., Panchenko E.P. *Chastota porazhenii razlichnykh sosudistykh basseinov i medikamentoznoe lechenie bolnykh s vysokim riskom aterotromboticheskikh oslozhnenii. Rossiiskie rezultaty mezhdunarodnogo issledovaniia AGATNA. Kardiologiya*. 2004; 11: 39–44. [in Russian]
16. Панченко Е.П., Добровольский А.Б., Довлатов К.К. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и подходы к их коррекции в начале XXI века (по материалам регистра REACH). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2006; 5 (6): 91–4. / Panchenko E.P., Dobrovol'skii A.B., Dovlatov K.K. *Faktory riska serdечно-sosudistykh zabolevaniy i podkhody k ikh korrektsii v nachale XXI veka (po materialam registra REACH). Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika*. 2006; 5 (6): 91–4. [in Russian]
17. Загидуллин Н.Ш. и др. Значение дисфункции эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях и методы ее медикаментозной коррекции. *Кардиология*. 2010; 5: 54–60. / Zagidullin N.Sh. i dr. *Znachenie disfunktsii endotelii pri serdечно-sosudistykh zabolevaniakh i metody ee medikamentoznoi korrektsii. Kardiologiya*. 2010; 5: 54–60. [in Russian]
18. Беленков Ю.Н. Ремоделирование левого желудочка: комплексный подход. Сердечная недостаточность. 2002; 4 (14): 161–3. / Belenkov Yu.N. *Remodelirovanie levogo zheludochka: kompleksnyi podkhod. Serdechnaia nedostatochnost'*. 2002; 4 (14): 161–3. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Солодова Юлия Александровна – ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО КубГМУ. E-mail: proped.kgmu@mail.ru
Адамчик Анатолий Семенович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО КубГМУ