

УДК 615.28:616.127–008.1.

*Қутликова Гўзалхон Махаммаджоновна*

*Кафедра ВОП терапии №2*

*Андижанский государственный медицинский институт  
(Узбекистан).*

**АНТИАТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ  
СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИИ ИБС, ЕЕ КОМБИНАЦИИ С  
ИЗОСОРБИДА ДИНИТРАТОМ И НИКОРАНДИЛОМ У  
ПАЦИЕНТОВ СО СТЕНОКАРДИЕЙ И ОЖИРЕНИЕМ**

**Резюме:** Антикоагулянты — это лекарственные средства, снижающие свертываемость крови, угнетая образование фибрина. При различных формах ИБС антикоагулянты используются как для профилактики развития коронарных тромбозов и связанных с ними инфаркта и стенокардии, так и для самого лизирования тромба в острой стадии ОИМ.

**Ключевые слова:** ишемическая болезни сердца, стенокардия, ожирения, атеросклероз, лечения.

*Kutlikova Gzalkhon Makhammadzhonovna*

*Department of GP therapy No. 2*

*Andijan State Medical Institute  
(Uzbekistan).*

**ANTIATEROSCLEROTIC EFFICIENCY OF IHD STANDARD  
THERAPY, ITS COMBINATIONS WITH ISOSORBIDE DINITRATE  
AND NICORANDIL IN PATIENTS WITH STENCARDIA AND  
OBESITY**

**Resume:** Anticoagulants are drugs that reduce blood coagulation, inhibiting the formation of fibrin. In various forms of coronary heart disease, anticoagulants are used both to prevent the development of coronary thrombosis and related heart attack and angina pectoris, as well as for the lysis of a blood clot in the acute stage of OIM.

**Key words:** coronary heart disease, angina pectoris, obesity, atherosclerosis, treatment.

**Актуальность.** Ишемическая болезнь сердца, согласно определению экспертов ВОЗ (1995), представляет собой острую или хроническую дисфункцию миокарда вследствие относительного или абсолютного уменьшения снабжения миокарда артериальной кровью, чаще всего связанную с патологическим процессом в системе коронарных артерий[1,3,4].

Несмотря на достигнутые в последние десятилетия успехи в профилактике и лечении ишемической болезни сердца (ИБС), она по-прежнему представляет собой одну из актуальных проблем современной кардиологии как в мире, так и во многих экономически развитых странах мира, в связи с высокой распространенностью, инвалидизацией и смертностью, преимущественно среди лиц молодого, трудоспособного возраста [2,5]. Этим обусловлена значимость проведения адекватной фармакотерапии данного заболевания.

**Целью исследования.** Явилось исследование антиишемических и антиатеросклеротических эффектов стандартной терапии ИБС с включением препарата никорандил отечественного производства (Кординик, компания «ПИК-ФАРМА») или изосорбида динитрата при долгосрочном приеме у пациентов со стабильной стенокардией и ожирением.

**Материалы и методы исследования.** В исследование были отобраны 107 пациентов, после скрининга и первичного сбора анамнеза и жалоб рандомизированы на 3 группы 93 пациента со стенокардией напряжения II-III функционального класса (ФК). У всех больных было получено информированное согласие на данное исследование. Средний возраст больных составил  $69,9 \pm 8,1$  года, из них 38 мужчин и 55 женщин. В группу 1 вошел 31 человек, в группу 2 – 30 человек, в группу 3 – 32 человека.

**Результаты исследования.** Эффективность стандартной терапии в сочетании с пролонгированным нитратом была сравнима и статистически не отличалась от эффективности приема никорандила в комплексе со стандартной терапией. Однако при регулярном приеме изосорбида динитрата в течение 6 мес. 4 больных (13,3% из группы 2) прекратили прием препарата из-за развития головной боли, а по антиангинальной эффективности показатели 2-й группы практически сравнялись с таковыми 1-й, из чего можно сделать выводы о возможной развившейся потере эффективности изосорбида динитрата у части больных со стабильной стенокардией. По данным холтеровского мониторинга ЭКГ в конце периода наблюдения у пациентов всех 3-х групп отмечалось сопоставимое достоверное снижение среднесуточной ЧСС, количества эпизодов ишемии миокарда, продолжительности суточной ишемии миокарда (ПСИМ) и глубины ишемического смещения сегмента ST (ГИС ST). Необходимо отметить более выраженное снижение продолжительности суточной ишемии и ГИС ST у пациентов, принимавших никорандил, которое по данным однофакторного дисперсионного анализа достигло значимой разницы в сравнении с таковым на фоне стандартной терапии по показателю ПСИМ (-68,17% против -50,81% соответственно,  $p=0,026$ ) и на фоне приема пролонгированных нитратов по показателю СМГИС (-59,26% против -35% соответственно;  $p=0,0259$ ).

Такая же динамика сохранилась и при проведении нагрузочных проб. Показатели ВЭМ: максимальная мощность нагрузки (Max мощн.) и общее время нагрузки до возникновения клинических и ЭКГ признаков ишемии миокарда достоверно значимо увеличились к концу 24-й нед. терапии во всех 3-х группах. Увеличение физической работоспособности было более выражено у пациентов группы 3 в сравнении группой 1 ( $\Delta$ Max мощн. 40,25% против 24,86%;  $p=0,05$  и  $\Delta$ Общее время нагрузки 74,57%

против 48,14%;  $p=0,02$  соответственно), между 2-й и 3-й группами достоверность отличий достигнута не была.

При сравнении антиангинальной эффективности примененных в исследовании комбинаций препаратов у пациентов в подгруппах с ожирением и без такового было выявлено снижение эффектов с увеличением ИМТ. Эти результаты подтвердились достоверной корреляционной связью между ИМТ и изменениями клинических показателей во всех 3-х группах (табл. 2). Полученные данные были сопоставимы с наличием у пациентов с ожирением более высоких уровней липидов и глюкозы, маркеров системного воспаления и, как следствие, большей ригидностью сосудистой стенки, распространенностью атеросклероза.

Необходимо также отметить, что дозы препаратов в этом исследовании были среднетерапевтическими, не учитывали выраженность избыточного веса.

Через 24 нед. наблюдения по данным УЗДГ сонных артерий (табл. 3) у больных 3-х групп было отмечено достоверное уменьшение ТИМ правой и левой общих сонных артерий (ПОСА и ЛОСА): ТИМ ПОСА и ЛОСА в группе 1 уменьшились на 6,9 и 7,53% ( $p=0,011$  и  $p=0,028$  соответственно), в группе 2 – на 6,79 и 6,63% ( $p=0,03$  и  $p=0,01$  соответственно), в группе 3 – на 10,4 и 11,84% ( $p<0,001$ ). Диаметр плечевой артерии в ходе пробы реактивной гиперемии с временной окклюзией, отражающей процессы ЭД, во всех группах значимо увеличился: ППД ПА в группе 1 – на 46,18% ( $p=0,002$ ), в группе 2 – на 44,49% ( $p=0,02$ ), в группе 3 – на 62,37% ( $p=0,0014$ ). Также произошло уменьшение размеров бляшек, стенозировавших просвет брахиоцефальных артерий; в ходе исследования показатель ПСП БЦА в группах 1 и 2 снизился на 4,52 и 9,41% ( $p=0,15$  и  $p=0,23$  соответственно), а в группе 3 – на 16,5%, достигнув статистической значимости ( $p=0,028$ ).

Следует отметить, что несмотря на наличие доказанного клиническими исследованиями негативного влияния нитратов на процессы в эндотелии сосудов, связанного с прооксидативными эффектами, статинов, входивший в состав стандартной терапии совместно с изосорбидом динитратом, за счет своего плеiotропного действия нивелировал эти процессы и значительно уменьшил показатели ТИМ ПОСА и ЛОСА, а также увеличил ППД ПА в группе 2. В группе 3 с включением никорандила произошло большее ослабление оксидативного воздействия на эндотелий, выразившееся в более значимом уменьшении ТИМ ПОСА и ЛОСА, увеличении ППД ПА. Доказанное влияние статинов на липидный спектр, стабилизацию атеросклеротических бляшек, опосредованное через маркеры воспаления, возможное подавление ангиогенеза в бляшках привели к уменьшению процента стенозирования ими просвета сосудов во всех группах. Данный эффект в группе 3 превзошел таковые в группах 1 и 2 в несколько раз. Дополнительное уменьшение размеров бляшек в брахиоцефальных артериях, вероятно, было вызвано активностью никорандила в отношении противовоспалительных и антиоксидантных механизмов.

Во всех 3-х группах наблюдалось снижение всех показателей липидного спектра (общий ХС, ЛПНП, ТГ) без значимых отличий между группами. Данный результат был обеспечен в значительной мере гиполипидемическим действием розувастатина, обладающего также рядом плеiotропных эффектов, таких как снижение выраженности свободнорадикального окисления, ЭД, воспалительных процессов стенки сосудов. Эти «нелипидные» свойства сыграли свою роль в процессе снижения уровня Вч-СРБ и фибриногена, отражающих процессы хронического системного воспаления, сопровождающего ИБС. Однако в группе никорандила снижение уровня фибриногена превосходило более чем в 2 раза показатели группы стандартной терапии (–16,46% против -

8,05% соответственно,  $p=0,042$ ), а концентрация Вч-СРБ значительно снизилась в 3-й группе как в сравнении с 1-й (-37,08% против -22,16% соответственно,  $p=0,003$ ), так и со 2-й (-37,08% против -23,38% соответственно,  $p=0,04$ ), что может являться подтверждением его положительного влияния на процессы редуцирования оксидативного повреждения и системного воспаления.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о высокой антиангинальной и антиишемической эффективности стандартной терапии ИБС, включающей бисопролол, валсартан, аспирин и статины, у пациентов со стенокардией напряжения, усиливающейся с добавлением изосорбида динитрата и отечественного препарата никорандил. Данные эффекты были более выражены в подгруппах больных с нормальным и избыточным весом, чем в подгруппах пациентов с ожирением, что было подтверждено достоверной корреляцией между ИМТ и клиническими показателями. Частота ангинозных приступов, продолжительность суточной ишемии миокарда по данным ХМ ЭКГ, максимальная мощность и общее время нагрузки при выполнении ВЭМ достоверно более значительно улучшились в группе 3 с добавлением никорандила по сравнению с таковыми показателями в группе 1, получавшей только бисопролол, аспирин и статины (стандартную терапию), и были сопоставимы с показателями группы 2 (с добавлением изосорбида динитрата). Также прием комбинаций данных препаратов во всех 3-х группах в течение 6 мес. привел к уменьшению ЭД, в 1-й и 2-й группах имелась тенденция к сокращению размеров атеросклеротических бляшек, достигшая статистической значимости в группе 3. Можно отметить, что никорандил, сочетая в себе свойства агониста АТФ-зависимых калиевых каналов и нитратоподобный вазодилатирующий эффект, активирует процессы ишемического preconditionирования, в составе стандартной терапии способен более активно, чем комбинация стандартной терапии с пролонгированными

нитратами, редуцировать оксидативное повреждение и системное воспаление, что в конечном итоге приводит к замедлению прогрессирования ЭД и атеросклероза, обеспечивая антиишемическое действие и длительную эндотелиопротекцию. Высокая распространенность ожирения в популяции и его роль в патогенезе ИБС требуют более детального изучения этой проблемы, комплексного подхода к лечению пациентов, страдающих стенокардией в сочетании с избыточным весом и ожирением.

**Вывод.** Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о высокой антиангинальной и антиишемической эффективности стандартной терапии ИБС, включающей бисопролол, валсартан, аспирин и статины, у пациентов со стенокардией напряжения, усиливающейся с добавлением изосорбида динитрата и отечественного препарата никорандил.

Высокая распространенность ожирения в популяции и его роль в патогенезе ИБС требуют более детального изучения этой проблемы, комплексного подхода к лечению пациентов, страдающих стенокардией в сочетании с избыточным весом и ожирением.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бубнова М.Г. и др. Клиническая характеристика и общие подходы к лечению пациентов со стабильной стенокардией в реальной практике // Российское исследование ПЕРСПЕКТИВА (ч. I) // Кардиоваск. тер. и профилактика. – 2010; 6: 47–56.
2. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д., от имени участников исследования «КВАЗАР». Изучение влияния никорандила на качество жизни пациентов со стабильной стенокардией в рамках исследования «КВАЗАР» // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016; 12 (6):654–60.

- 3.Резванова (Солодова) Ю.А., Адамчик А.С. Оценка антиишемической и кардиопротективной эффективности никорандила у пациентов со стабильной стенокардией // Кардиология. – 2015; 55 (8): 21–5.
- 4.Шальнова С.А. и др. Ишемическая болезнь сердца. Современная реальность по данным всемирного регистра CLARIFY // Кардиология. – 2013; 53 (8): 28–33.
- 5.Thomas G., DiFabio J., Gori T. et al. Once daily therapy with isosorbide-5-mononitrate causes endothelial dysfunction in humans: evidence of a free-radical-mediated mechanism // J. Am. Coll. Cardiol. – 2007; 49: 1289–95.