

Возможности никорандила в коррекции коронарной недостаточности

У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА

Ж.М. СИЗОВА, В.Л. ЗАХАРОВА, Н.В. КОЗЛОВА

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет): 119991, Россия, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1

Информация об авторах:

Сизова Жанна Михайловна – д.м.н., профессор, завкафедрой медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии института профессионального образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: +7 (499) 176-04-13; e-mail: sizova-klinfarma@mail.ru

Захарова Валерия Леонидовна – к.м.н., доцент кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии института профессионального образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: +7 (499) 248-77-77; e-mail: zkvaleria@mail.ru

Козлова Надежда Владимировна – аспирант кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии института профессионального образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: +7 (499) 248-77-77

РЕЗЮМЕ

Сердечно-сосудистые осложнения сахарного диабета 2-го типа (СД2) сегодня представляют колоссальную проблему мирового здравоохранения, поскольку они являются основной причиной летальных исходов у больных диабетом. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) среди всех сердечно-сосудистых заболеваний занимает лидирующие позиции. Решение вопроса оптимального выбора эффективной, безопасной и патогенетически обоснованной антиангинальной и антиишемической терапии является чрезвычайно актуальным. Цель исследования состояла в сравнительной оценке возможностей фармакологической коррекции коронарного резерва у больных стабильной стенокардией напряжения и СД2 традиционными нитросодержащими препаратами и активатором калиевых каналов никорандилом. В исследование были включены 54 больных со стабильной стенокардией 2–3-го функциональных классов (ФК) и СД2. Анализировалась динамика частоты приступов стенокардии, среднего ФК стенокардии, толерантности к физической нагрузке, вазорегулирующая функция эндотелия под влиянием терапии никорандилом, изосорбида динитратом (ИСДН) и изосорбида-5-мононитратом (И5МН). У больных ИБС и СД2 препаратом выбора при долгосрочной терапии является никорандил, обладающий большей антиангинальной и антиишемической эффективностью в сравнении с традиционными нитропрепаратами. Никорандил эффективно корригирует дисфункцию эндотелия, не вызывая развития толерантности и не снижая своей эффективности при одновременном приеме сахароснижающей терапии.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2-го типа, антиангинальная терапия, никорандил, изосорбида динитрат, изосорбида-5 мононитрат

Для цитирования: Сизова Ж.М., Захарова В.Л., Козлова Н.В. Возможности никорандила в коррекции коронарной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа. *Медицинский совет.* 2018; 21: 42-49. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-42-49>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Possibilities of nicorandil for coronary insufficiency correction

IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND DIABETES MELLITUS TYPE 2

Zhanna M. SIZOVA, Valeriya L. ZAKHAROVA, Nadezhda V. KOZLOVA

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): 6, Bldg 1, B.Pirogovskaya Str., Moscow, Russia, 119991

Author credentials:

Sizova Zhanna Mikhailovna – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Medical and Social Expertise, Emergency and Polyclinic Therapy of the Institute of Professional Education of the Federal State Autonomous Educational

Institution of Higher Education «Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel: +7 (499) 176-04-13; e-mail: sizova-klinfarma@mail.ru

Zakharova Valeriya Leonidovna – Cand. of Sci. (Med.), Assistant Professor, Assistant Professor of the Department of Medical and Social Expertise, Emergency and Polyclinic Therapy of the Institute of Professional Education of the Federal State

Autonomous Educational Institution of Higher Education «Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel: +7 (499) 248-77-77; e-mail: zkvaleria@mail.ru

Kozlova Nadezhda Vladimirovna – postgraduate student of the Department of Medical and Social Expertise, Emergency and Polyclinic Therapy of the Institute of Professional Education of the Federal State Autonomous Educational

Institution of Higher Education «Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel: +7 (499) 248-77-77

ABSTRACT

Cardiovascular complications of type 2 diabetes mellitus (T2DM) are now a global health problem, due to their main cause of mortality of these patients. Ischemic heart disease (IHD) among all cardiovascular diseases occupies a leading position. The purpose of the study was comparative assessment of possibilities of coronary reserve correction in patients with stable angina and T2DM by nitrates and activator of potassium channels by nicorandil. The study included 54 patients with stable angina of 2-3 functional classes (FC) and T2DM. The dynamics of frequency of angina attacks, mean FC of angina pectoris, exercise tolerance, vasoregulatory function of endothelium under the influence of therapy with nicorandil, isosorbide dinitrate (ISDN) and isosorbide-5-Mononitrate (I5MN) were analyzed. In patients with IHD and T2DM drug of choice for long-term treatment is nicorandil with greater antianginal and anti-ischemic efficacy compared with traditional nitrates. Nicorandil effectively corrects endothelial dysfunction, without causing the development of tolerance and without reducing its effectiveness while taking hypoglycemic therapy.

Keywords: endothelial dysfunction, ischemic heart disease, type 2 diabetes mellitus, antianginal therapy, nicorandil, isosorbide dinitrate, isosorbide-5 Mononitrate

For citing: Sizova Z.M., Zakharova V.L., Kozlova N.V. Possibilities of nicorandil for coronary insufficiency correction in patients with ischemic heart disease and diabetes mellitus type 2. *Meditinsky Sovet*. 2018; 21: 42-49. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-42-49>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и ее осложнения являются основной причиной сердечно-сосудистой заболеваемости, инвалидизации и смертности, в т. ч. и у больных СД2. Именно кардиоваскулярные осложнения сегодня рассматриваются в качестве ведущей причины смертности больных СД2. Пристальное внимание к коморбидным больным с кардиоваскулярной патологией и диабетом обусловлено чрезвычайной распространенностью СД.

По данным эпидемиологических исследований, проведенных в последние годы, численность пациентов с СД в течение последнего десятилетия повсеместно увеличилась более чем в два раза и к концу 2015 г. достигла 415 млн человек. Согласно прогнозам Международной диабетической федерации (IDF), к 2040 г. СД будет страдать 642 млн человек [1]. В Российской Федерации, согласно данным федерального регистра, к началу 2017 г. на диспансерном учете состояло 4,35 млн человек (3,0% населения), из них: 92% (4 млн) – СД 2-го типа (СД2), 6% (255 тыс.) – СД 1-го типа и 2% (75 тыс.) – другие типы СД. Результаты российского эпидемиологического исследования NATION подтверждают, что реально диагностируется лишь 50% всех случаев СД2. Таким образом, истинное число больных СД в РФ не менее 8–9 млн человек (около 6% населения) [1].

Традиционная антиангинальная терапия включает использование нитропрепаратов, бета-адреноблокаторов, антагонистов кальция, объективно влияющих на качество жизни больных ИБС. Однако влияние на продолжительность жизни больных доказано только у блокаторов бета-адренорецепторов и верапамила, к применению которых имеется целый ряд противопоказаний. Нитраты традиционно используются для устранения и уменьшения частоты приступов стенокардии. Однако они нередко вызывают побочные эффекты, наиболее частыми из которых являются

головная боль и развитие толерантности к ним. Это диктует необходимость дальнейшего совершенствования антиангинальной терапии. В связи с этим значительный интерес представляет изучение антиангинальной эффективности модуляторов (активаторов) калиевых каналов, наиболее известным представителем которых является никорандил.

На сегодняшний день накоплен значительный опыт его использования у больных со стабильным течением ИБС [2–5], однако исследований по оценке сравнительной эффективности никорандила и нитропрепаратов у больных ИБС в сочетании с СД2 не проводилось.

Цель исследования: сравнительная оценка возможностей фармакологической коррекции коронарного резерва у больных стабильной стенокардией напряжения и СД2 традиционными нитросодержащими препаратами и активатором калиевых каналов никорандилом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 54 больных ИБС (24 мужчины (44,4%) и 30 женщин (55,6%); средний возраст $63,5 \pm 9,8$ лет) со стабильной стенокардией напряжения 2–3-го ФК (средний ФК стенокардии – $2,44 \pm 0,24$). В анамнезе 19 больных (35,2%) имели перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), причем у 6 из них (31,6%) в анамнезе имелось 2 перенесенных ИМ. Высокая частота повторных ИМ, зарегистрированная в нашем исследовании, подтверждается результатами других исследований, в которых установлено, что наличие диабета ассоциировано с риском развития повторных ИМ [6]. 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 [7].

● **Таблица 1.** Характеристика больных ИБС и СД2, включенных в исследование

● **Table 1.** Characteristics of patients with IHD and diabetes mellitus included in the study

Показатель	Группа никорандила (n = 18)	Группа ИСДН (n = 18)	Группа И5МН (n = 18)
Количество больных, абс. (%): мужчины женщины	8 (44,4) 10 (55,6)	7 (38,9) 11 (61,1)	9 (50,0) 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 СД2, 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-й ФК 3-й ФК	9 (50,0) 9 (50,0)	11 (61,1) 7 (38,9)	10 (55,6) 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. (%): 1 ИМ в анамнезе 2 ИМ в анамнезе	6 (33,3) 4 (66,7) 2 (33,3)	6 (33,3) 4 (66,7) 2 (33,3)	7 (38,9) 5 (71,4) 2 (28,6)
Артериальная гипертензия, абс. (%): 1-я степень 2-я степень	17 (94,4) 7 (41,2) 10 (58,8)	16 (88,9) 6 (37,5) 10 (62,5)	17 (94,4) 6 (35,3) 11 (64,7)

Средняя длительность СД2 составила 125,7 ± 28,3 мес.; средний уровень гликозилированного гемоглобина – 7,1 ± 0,5%. Сопутствующая артериальная гипертензия (АГ) диагностирована у 50 больных (92,6%).

Все пациенты до включения в исследование получали назначенную им ранее традиционную терапию ИБС (бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция, антиагреганты, статины и др.), кроме нитропрепаратов или никорандила. Однако на фоне проводимого лечения пациенты нуждались в дополнительной антиангинальной и

антиишемической терапии. В качестве антиангинального и антиишемического средства больным назначался либо активатор калиевых каналов никорандил, либо традиционные нитропрепараты – ИСДН или И5МН, в зависимости от той группы, в которую пациент был распределен. Длительность лечения составила 24 нед.

Для анализа влияния никорандила, ИСДН и И5МН на коронарный резерв и функцию эндотелия использовались методы оценки динамики клинических проявлений заболевания, результатов пробы с дозированной физической нагрузкой (ПДФН), а также вазорегулирующей функции эндотелия по результатам доплерометрии плечевой артерии в условиях пробы с реактивной гиперемией (РГ) и нитроглицерином (НГ).

Статистический анализ проводился при помощи параметрических и непараметрических методов для показателей с негауссовским распределением показателей с использованием корреляционного анализа по Спирману, критерия Уилкоксона для парных сравнений, медианного теста (с использованием χ^2) для множественных независимых групп, различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Анализ корреляции переменных производился по методу Спирмена (r); связь между показателями оценивалась как сильная при $r > 0,7$, средней силы – при r от 0,3 до 0,7, слабая – при $r < 0,03$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Больные, включенные в исследование, произвольным образом были распределены в 3 группы: 1-я группа – 18 пациентов принимали дополнительно к патогенетической терапии никорандил; 2-я группа – 18 пациентов – ИСДН; 3-я группа – 18 пациентов – И5МН.

Группы больных были сопоставимы по основным демографическим и клиничко-анамнестическим показателям, а также по характеру проводимой базисной терапии ИБС и СД2. Характеристика больных указанных групп представлена в *таблице 1*.

Среднее количество приступов стенокардии в неделю в трех группах до начала лечения и в течение всего периода лечения исследуемыми препаратами представлено в *таблице 2*.

● **Таблица 2.** Динамика количества приступов стенокардии в неделю у больных ИБС и СД2 под влиянием лечения никорандилом, ИСДН и И5МН

● **Table 2.** Dynamics of the number of angina attacks per week in patients with IHD and diabetes mellitus under the influence of nicorandil, ISDN and ISMN

Группы	Количество приступов стенокардии в неделю			S0-S12 (%)	S0-S24 (%)	p(S0-S12)	p(S0-S24)
	Исходно (S0)	Через 12 нед. (S12)	Через 24 нед. (S24)				
1-я группа	3,9 ± 0,92	1,9 ± 0,43	0,7 ± 0,3	-51,3	-82,1	p<0,05	p<0,05
2-я группа	3,7 ± 0,96	1,5 ± 0,46	1,6 ± 0,31	-59,5	-56,8	p<0,05	p<0,05
3-я группа	3,8 ± 0,89	1,6 ± 0,44	1,5 ± 0,33	-57,8	-60,5	p<0,05	p<0,05

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

- **Таблица 3.** Динамика среднего ФК стенокардии у больных ИБС и СД2 под влиянием лечения никорандилом, ИСДН и И5МН
 ● **Table 3.** Dynamics of mean FC angina in patients with IHD and diabetes mellitus under the influence of nicorandil, ISDN and I5MN

Группы	Средний ФК стенокардии			S0-S12 (%)	S0-S24 (%)	p (S0-S12)	p (S0-S24)
	Исходно (S0)	Через 12 нед. (S12)	Через 24 нед. (S24)				
1-я группа	2,5 ± 0,1	1,5 ± 0,4	1,1 ± 0,2	-40,0	-56,0	p<0,05	p<0,001
2-я группа	2,1 ± 0,2	1,1 ± 0,2	1,2 ± 0,4	-47,6	-42,9	p<0,05	p<0,05
3-я 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 нед. лечения; S0-S24 – изменение показателя среднего ФК стенокардии у пациентов через 24 нед. лечения; p (S0-S12) – достоверность изменения показателя среднего ФК стенокардии на фоне лечения никорандилом, ИСДН и И5МН через 12 нед.; p (S0-S24) – достоверность изменения показателя среднего ФК стенокардии у пациентов на фоне терапии никорандилом, ИСДН и И5МН через 24 нед.

Влияние терапии никорандилом, ИСДН и И5МН на ФК стенокардии у больных ИБС и СД2 представлено в *таблице 3*.

Через 12 нед. лечения наибольшую эффективность продемонстрировал ИСДН в части влияния как на среднюю частоту приступов стенокардии в неделю (-59,5%, p<0,05), так и на 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.

Однако через 24 нед. лечения 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 нед. 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 нед. Из традиционных нитропрепаратов преимущество имеет И5МН, не снижающий своей эффективности к 24-й нед. лечения, в сравнении с ИСДН, который, оказывая максимальное антиангинальное действие к 12-й нед. лечения, снижал свою эффективность к 24-й нед.

Антиангинальную и антиишемическую эффективность никорандила, ИСДН и И5МН оценивали также по динамике толерантности к физической нагрузке по данным велоэргометрического теста (ВЭМ-теста). Проведение ПДФН является неотъемлемым компонентом диагностики ИБС, в т. ч. и у пациентов с СД. Кроме того, тест позволяет дать оценку индивидуальной толерантности к физи-

- **Таблица 4.** Результаты выполнения ПДФН больными ИБС и СД2 до начала лечения никорандилом, ИСДН и И5МН

● **Table 4.** Results of EST in patients with IHD and diabetes mellitus before treatment with nicorandyl, ISDN and I5MN

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Время нагрузки, с	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 ± 0,43	1,56 ± 0,45	1,56 ± 0,48
Время до развития приступа стенокардии или до появления депрессии сегмента ST на 1 мм, с	222,8 ± 26,7	224,2 ± 27,1	222,5 ± 27,5
Время восстановления ЭКГ до исходной, с	226,8 ± 61,3	227,1 ± 67,2	226,2 ± 64,8

ческой нагрузке, эффективности лечебных мероприятий (антиангинальных и антиишемических препаратов), а также определить прогноз [1, 5].

Результаты выполнения ВЭМ-теста больными ИБС и СД2 до начала лечения никорандилом, ИСДН и И5МН были сопоставимы и представлены в *таблице 4*. Оценка антиангинальной и антиишемической эффективности сравниваемых препаратов проводилась по изменению времени до начала приступа или депрессии сегмента ST через 12 и 24 нед. лечения.

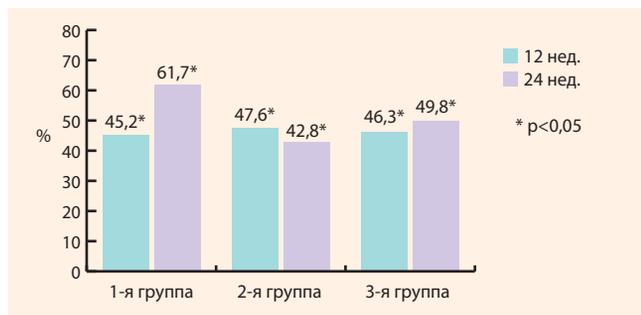
По результатам выполнения ВЭМ-теста продолжительность нагрузки до появления приступа стенокардии или изменения на ЭКГ в группе никорандила через 12 и 24 нед. лечения достоверно возросла на 45,2% (p<0,05) и 61,7% (p<0,05) (*рис. 1*).

В группе ИСДН через 12 нед. лечения продолжительность нагрузки увеличилась на 47,6% (p<0,05), но через 24 нед. прирост данного показателя составил 42,8% (p<0,05), что хуже показателей через 12 нед. В группе И5МН продолжительность нагрузки до появления депрессии сегмента ST или приступа стенокардии достоверно возросла на 46,3 и 49,8% (p<0,05 в обоих случаях) через 12 и 24 нед. лечения.

Отдельно был проанализирован такой показатель, как прирост продолжительности нагрузки на 120 с и более,

● **Рисунок 1.** Динамика средней продолжительности нагрузки до появления приступа стенокардии или депрессии сегмента ST у больных ИБС и СД2 под влиянием лечения никорандилом, ИСДН и И5МН

● **Figure 1.** Dynamics of the mean duration of the load before the onset of angina attack or ST segment depression in patients with IHD and diabetes mellitus under the influence of nicorandyl, ISDN and I5MN treatment



который свидетельствует о высокой эффективности антиангинальной терапии. Через 12 нед. лечения указанный прирост нагрузки выявлен у 8 (44,4%), 11 (61,1%) и 9 (50%) больных в группах никорандила, ИСДН и И5МН (рис. 2). Через 24 нед. лечения высокая антиангинальная эффективность выявлена у 15 больных (83,3%) в 1-й группе, у 11 больных (61,1%) – во 2-й группе и у 10 пациентов (55,6%) – в 3-й.

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

Современные представления о патогенезе ИБС предполагают ведущую роль эндотелиальной дисфункции (ЭД) в ее развитии [8, 9]. Особое внимание было уделено оценке эндотелиальной функции у больных ИБС согласно результатам доплерометрического исследования плечевой артерии в покое, а также в условиях пробы с РГ и НГ. До начала лечения исследуемыми препаратами значительное число пациентов имели признаки ЭД, выражавшейся в приросте диаметра плечевой артерии (ДПА) при проведении пробы с РГ менее 10%: 83,3% больных в группах никорандила и ИСДН и 88,9% больных в группе И5МН.

Развитие ЭД у больных с диабетом, по мнению большинства исследователей, связано именно с хронической гипергликемией. Иницирующую роль в формировании ЭД у больных СД отводят накоплению конечных продуктов гликозилирования белков в субэндотелиальном пространстве и активации свободнорадикальных процессов с увеличением продукции супероксид-анионов [10, 11]. В последующем именно оксидативный стресс способ-

ствует развитию «активированного эндотелия» с повышением его адгезивной и провоспалительной активности [12].

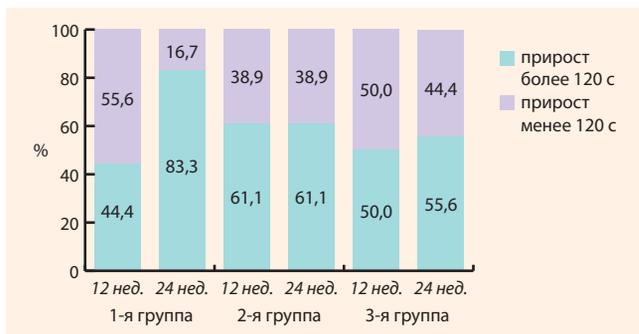
Однако одной только гипергликемией невозможно объяснить развитие ЭД у больных СД2. Наличие у больного ИБС и СД многократно увеличивает риск осложнений. Дисфункция эндотелия является общим звеном патогенеза и ИБС, и сосудистых осложнений СД2. По данным корреляционного анализа, у больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения 2–3-го ФК выявлена достоверная обратная связь прироста ДПА с ФК стенокардии и анамнестической длительностью заболевания ($r = -0,56$ и $r = -0,49$; $p < 0,05$ в обоих случаях). Сопоставление результатов доплерометрии 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.

Через 12 нед. лечения наибольший прирост ДПА выявлен в группах больных, принимавших нитропрепараты ($9,56 \pm 0,33\%$ и $9,7 \pm 0,37\%$ в группах ИСДН и И5МН, $p < 0,05$ в обоих случаях) (табл. 5). В группе никорандила прирост ДПА был наименьшим – $7,52 \pm 1,20\%$ ($p < 0,05$).

При повторном проведении доплерометрии плечевой артерии через 24 нед. лечения отмечен существенный прирост эффективности коррекции ЭД в группе никорандила: средний прирост ДПА в фазу РГ составил $10,45 \pm 2,10\%$ ($p < 0,05$), а прирост ДПА менее 10%, т. е. дисфункция эндотелия, выявлен у 61,1% больных. В группе И5МН прирост ДПА был меньше, чем в группе никорандила, и составил $10,0 \pm 0,35\%$ ($p < 0,05$). Количество больных с ЭД в этой группе через 24 нед. составило 77,8%, что меньше, чем исходный показатель, но больше, чем в группе никорандила через аналогичный период лечения. Лечение ИСДН через 24 нед. привело к ухудшению влияния на функцию эндотелия по

● **Рисунок 2.** Динамика прироста продолжительности нагрузки 120 с и более у больных ИБС и СД2 под влиянием лечения никорандилом, ИСДН и И5МН по данным ВЭМ-теста

● **Figure 2.** Dynamics of load duration increase 120 s and more in patients with IHD and diabetes mellitus under the influence of nicorandyl, ISDN and I5MN treatment according to VEM test data



● **Таблица 5.** Допплерометрические показатели плечевой артерии у больных ИБС и СД2 в пробе с РГ и НГ после 12 и 24 нед. лечения никорандилом, ИСДН и И5МН

● **Table 5.** Dopplerometric parameters of the shoulder artery in patients with IHD and diabetes mellitus in the sample with RH and NG after 12 and 24 weeks of treatment with nicorandil, ISDN and I5MN

Показатель	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
	12 нед.	24 нед.	12 нед.	24 нед.	12 нед.	24 нед.
ДПА иск., 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
ДД 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
ДДРГ, %	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
ДДНГ, %	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 иск. – диаметр плечевой артерии (ДПА) в покое, мм; ДРГ – диаметр ДПА в фазу реактивной гиперемии (РГ), мм; ДДРГ – прирост ДПА в фазу реактивной гиперемии, %; ДНГ – ДПА после приема НГ, мм; ДДНГ – прирост ДПА после приема НГ, %; Д окл. – ДПА в фазу окклюзии, мм; ДД окл. – уменьшение ДПА в фазу окклюзии артерии у пациентов с ИБС.

сравнению с результатами на 12-й нед.: прирост ДПА был меньше, чем на 12-й нед., и составил $9,13 \pm 0,31\%$ ($p < 0,05$). Количество больных с приростом ДПА менее 10% было одинаковым и через 12, и через 24 нед. лечения и составило 77,8%.

Таким образом, только терапия никорандилом демонстрирует прогрессивную коррекцию ЭД по результатам оценки эндотелий-зависимой вазодилатации (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 оценивались и по влиянию на независимую от эндотелия вазодилатацию (НЭВД) по данным доплерометрии плечевой артерии в пробе с НГ. Лечение ИСДН и И5МН приводило к снижению влияния НГ на НЭВД. Так, через 12 нед. лечения прирост ДПА после пробы с НГ в группе ИСДН составил $11,62 \pm 1,25\%$ ($p < 0,05$), а в группе ИСМН – $12,91 \pm 2,05\%$ ($p < 0,05$). Через 24 нед. лечения прирост ДПА после пробы с НГ в группе ИСДН и ИСМН снизился и составил $9,92 \pm 2,15$ и $12,53 \pm 1,98\%$ соответственно. Снижение эффективности нитропрепаратов в коррекции ЭД в данном случае объясняется снижением чувствительности эндотелиальных клеток к внешнему стимулятору, которым являлся оксид азота в нитропрепаратах. Никорандил, не являясь в чистом виде донатором оксида азота, а действуя опосредованно, через АТФ-зависимые K^+ -каналы, лишен возможности вызвать привыкание к своему вазодилатирующему действию. Указанная особенность нашла подтверждение и в результатах пробы с НГ по оценке НЭВД. Таким образом, выявлено значительное преимущество никорандила перед традиционными нитропрепаратами во влиянии

● **Таблица 6.** Гипогликемическая терапия, получаемая больными ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа, включенными в исследование

● **Table 6.** Hypoglycemic therapy for patients with coronary heart disease and diabetes mellitus included in the study

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

как на ЭЗВД, так и на НЭВД у больных ИБС со стабильной стенокардией и СД2.

Особого внимания в нашем исследовании заслуживал анализ сахароснижающей терапии, получаемой больными ИБС и СД2 из-за потенциального взаимодействия лекарственных средств.

Среди больных ИБС и СД2, включенных в исследование, не было пациентов, получавших инсулин. Пациенты находились на комбинированной сахароснижающей терапии (табл. 6).

В настоящее время в качестве стартовой терапии СД2 при отсутствии специфических противопоказаний реко-

мендован 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% ($p = 0,01$) [13].

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 [14]. При этом ПСМ, содержащие бензамидную группировку, кроме β -клеток, могут также связываться с АТФ-зависимыми K^+ -каналами клеток сердечно-сосудистой системы, что приводит к их закрытию и ингибированию кардиопротективных механизмов ишемического preconditionирования, повышая риск неблагоприятных кардиоваскулярных событий [15, 16]. Никорандил, являясь активатором АТФ-зависимых K^+ -каналов, потенциально может утрачивать свою эффективность при одновременном назначении с ПСМ.

Механизм действия ПСМ основан на взаимодействии со специфическими белками-рецепторами (SUR1) АТФ-зависимых K^+ -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 preconditionирования и вазодилатации, т. е. подготовке миокарда к повторным эпизодам ишемии. Это эндогенный защитный механизм, повышающий устойчивость клеток миокарда к повторным эпизодам ишемического повреждения [17].

Существуют данные о том, что более «старые» ПСМ (глибенкламид, глипизид и толбутамид) нарушают ишемическое preconditionирование. Однако специально

проведенные исследования на искусственных саркоплазматических K -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 [18]. Несмотря на способность некоторых ПСМ связываться с АТФ-зависимыми K^+ -каналами кардиомиоцитов, они не угнетают защитный процесс ишемического preconditionирования, инициированный никорандилом, вследствие большей селективности в отношении сарколеммальных, а не митохондриальных K^+ -каналов кардиомиоцитов, на которые воздействует никорандил [19].

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. Интересна 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 эффективность никорандила.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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 нед. у больных ИБС и стабильной стенокардией напряжения 2–3-го ФК с СД2. При использовании никорандила не отмечено развития привыкания и снижения эффективности при длительной терапии. Никорандил у больных ИБС с СД2, эффективно оказывая антиангинальное, антиишемическое и эндотелий-модулирующее действие, не снижает своей эффективности на фоне пероральной сахароснижающей терапии, включая прием ПСМ.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Дедов И.И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. *Сахарный диабет*. 2017; 20(15): 1-112. [Dedov I.I. Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes. Under the editorship of I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorov. *Sakharny Diabet*. 2017; 20 (15): 1-112.] (In Russ).
2. Булахова Е.Ю., Кореннова О.Ю., Кондрашева М.Н., Камюонко О.А., Ступакова Т.Ф. Клинические преимущества терапии никорандилом в сравнении с изосорбид-5-мононитратом у больных ИБС. *Сердце*. 2013; 2(12): 83-87. [Bulakhova E.Yu., Korennova O.Yu., Kondrasheva M.N., Kamionko O.A., Stupakova T.F. Clinical benefits of nicorandil therapy compared with isosorbide-5-mononitrate in IHD patients. *Serdtsse*. 2013; 2 (12): 83-87.] (In Russ).
3. Рябихин Е.А., Можейко М.Е., Красильникова Ю.А. Эффективность и безопасность длительной терапии никорандилом больных стабильной стенокардией. *Сердце*. 2014; 13(3): 151-155. [Ryabikhin E.A., Mozheiko M.E., Krasilnikova Yu.A. Efficacy and safety of long-term nicorandil therapy in patients with stable angina pectoris. *Serdtsse*. 2014; 13 (3): 151-155.] (In Russ).
4. 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: 183-7.
5. Воронина В.П., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. и соавт. Оценка антиишемического и антиангинального эффектов никорандила с помощью нагрузочных тестов на тредмиле в рамках исследования КВАЗАР. *Российский кардиологический журнал*. 2017; 2: 91-7. [Voronina V.P., Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P. et al. Assessment of the antiischemic and antianginal effects of nicorandil using stress tests on treadmill in the framework of the KVAZAR study. *Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal*. 2017; 2: 91-7.] (In Russ).
6. Аметов А.С., Орлов В.А. Особенности безболезненной ишемии миокарда у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом. *Проблемы эндокринологии*. 2007; 5: 19-22. [Ametov A.S., Orlov V.A. Features of painless myocardial

- ischemia in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Problemy Endokrinologii*. 2007; 5: 19–22.] (In Russ).
7. Александров А.А., Бондаренко И.Э., Кухаренко С.С., Ядрихинская М.Н. и др. Сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца: поиски решения. *Сахарный диабет*. 2005; 3: 34–38. [Aleksandrov A.A., Bondarenko I.Z., Kukhareno S.S., Yadrikhinskaya M.N. Diabetes and coronary heart disease: the search for a solution. *Sakharny Diabet*. 2005; 3: 34–38.] (In Russ).
 8. Дзугкоев С.Г., Можаяева И.В., Такоева Е.А., Дзугкоева Ф.С., Маргиева О.И. Механизмы развития эндотелиальной дисфункции и перспективы коррекции. *Фундаментальные исследования*. 2014; 4-1: 198–204. [Dzugkoev S.G., Mozhaeva I.V., Takoyeva E.A., Dzugkoeva F.S., Margieva O.I. Mechanisms of endothelial dysfunction and prospects for correction. *Fundamentalnye Issledovaniya*. 2014; 4-1: 198–204.] (In Russ).
 9. Мельникова Ю.С., Макарова Т.П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней. *Казанский медицинский журнал*. 2015; 96(4): 659–665. [Melnikova, Yu.S., Makarova, T.P. Endothelial dysfunction as a central component of the pathogenesis of chronic diseases. *Kazansky Meditsinsky Zhurnal*. 2015; 96 (4): 659–665.] (In Russ).
 10. Karasu C. Glycooxidative stress and cardiovascular complications in experimentally-induced diabetes: effects of antioxidant treatment. *Open Cardiovasc. Med. J*. 2010; 4: 240–256.
 11. Chrissobolis S. Oxidative stress and endothelial dysfunction in cerebrovascular disease. *Front. Biosci*. 2011; 16(1): 1733–1745.
 12. Мкртумян А.М. Уровень гликемии как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Сахарный диабет*. 2010; 3: 80–82. [Mkrtyunyan A.M. Glycemia as a risk factor for cardiovascular diseases. *Diabetes*. 2010; 3: 80–82] (In Russ).
 13. 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: 1577–89.
 14. Пашенцева А.В., Вербовой А.Ф. Сахароснижающая терапия и сердечно-сосудистая безопасность. *Фарматека*. 2015; 13: 32–37. [Pashentseva A.V., Verbovoy A.F. Sugar-lowering therapy and cardiovascular safety. *Pharmateka*. 2015; 13: 32–37.] (In Russ).
 15. Шаронова Л.А., Вербовой А.Ф., Косарева О.В. Роль препаратов сульфонилмочевины в лечении сахарного диабета 2 типа. *Медицинский совет*. 2016; 3: 6–9. [Sharonova L.A., Verbovoy A.F., Kosareva O.V. The role of sulfonylurea drugs in the treatment of type 2 diabetes. *Meditsinsky Sovet*. 2016; 3: 6–9.] (In Russ).
 16. Ватутин Н.Т., Калинин Н.В., Колесников В.С., Шевелик А.Н. Феномен прекодиционирования. *Сердце*. 2013; 12(4): 199–206. [Vatutin N.T., Kalinkina N.V., Kolesnikov V.S., Shevelik A.N. The phenomenon of preconditioning. *Serdts*. 2013; 12 (4): 199–206.] (In Russ).
 17. Baxter G.F. Role of adenosine in delayed preconditioning of myocardium. *Cardiovasc Re*. 2002; 55: 483–494.
 18. Lee T.M., Chou T.F. Impairment of myocardial protection in type 2 diabetic patients. *J. Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 531–537.
 19. Strojek K., Yoon K.H., Hruby 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; 13: 10.



АМБУЛАТОРНАЯ ХИРУРГИЯ

СТАЦИОНАРОЗАМЕЩАЮЩИЕ ТЕХНОЛОГИИ



Журнал отличается четкая практическая направленность и наглядность в описании новых (рациональных) методик лечения

ИНФОРМАЦИОННОЕ И НАУЧНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ, РАБОТАЮЩИХ В СЕКТОРЕ АМБУЛАТОРНЫХ МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ

- Определение стандартов оказания специализированной и квалифицированной хирургической помощи в амбулаторно-поликлинических условиях.
- Освещение вопросов анестезиологического пособия при выполнении оперативных вмешательств в условиях дневных (однодневных) хирургических стационаров.
- Рассматриваются проблемы лицензирования и аккредитации хирургических подразделений и формирований амбулаторно-поликлинического звена.
- Вопросы интеграции медицинских вузов и НИИ и практического здравоохранения, в том числе с целью подготовки кадров для центров амбулаторной и специализированной хирургии.

Реклама

www.a-surgeon.ru • АРХИВ ВЫПУСКОВ

 РЕМЕДИУМ
ИЗДАТЕЛЬСТВО

105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426,
remedium@remedium.ru