

СТАНДАРТНАЯ ТЕРАПИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И ЕЕ СОЧЕТАНИЯ С НИКОРАНДИЛОМ И ИЗОСОРБИДА ДИНИТРАТОМ

Ю. Солодова,

А. Адамчик, доктор медицинских наук, профессор,

И. Крючкова, кандидат медицинских наук

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар

E-mail: propec.kgmu@mail.ru

В исследовании решались следующие задачи: оптимизация фармакотерапии пациентов со стабильной стенокардией; сравнение эффективности стандартной терапии ишемической болезни сердца – ИБС (бисопролол, валсартан, ацетилсалициловая кислота и розувастатин) и ее комбинаций с изосорбида динитратом и никорандилом.

Стандартная терапия ИБС высокоэффективна у пациентов со стабильной стенокардией, а добавление к ней никорандила обеспечивает более выраженное и значимое антиангинальное, эндотелиопротективное и антиатеросклеротическое действие.

Ключевые слова: кардиология, ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения, изосорбида динитрат, никорандил, антиангинальная и антиатеросклеротическая эффективность, ожирение.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – главная причина смерти взрослого населения в развитых странах [1]. В России распространенность хронических форм ИБС – стабильной стенокардии и хронической сердечной недостаточности (ХСН) – довольно высока. Так, по данным всемирного регистра CLARIFY [2], симптомы стенокардии отмечаются в России у 75,4% больных ИБС против 18,1% в других странах; что касается ХСН, то ее показатели – соответственно 77,5 против 10,0%. Столь значимая разница показателей заставляет задуматься об эффективности лечебных мероприятий по борьбе с ИБС в нашей стране и свидетельствует о необходимости более детального анализа применяемой терапии.

Согласно данным нескольких крупных исследований (ПЕРСПЕКТИВА, CLARIFY), частота назначения основных компонентов стандартной терапии ИБС в нашей стране сопоставима с таковой в других странах, а β-адреноблокаторы (БАБ), препараты ацетилсалициловой кислоты (АСК) и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) назначаются достоверно чаще, чем за рубежом (рис. 1) [3, 4]. При этом смертность российского населения от ИБС превышает таковую европейского населения более чем в 4,4 раза, составив 359,3 против 80,8 на 100 тыс. населения в 2010 г. по данным ВОЗ и Европейской базы данных [5, 6].

Профилактика сердечно-сосудистых осложнений (ССО) ИБС направлена на стабилизацию атеросклеротической бляшки путем уменьшения уровня атерогенных липидов и воспаления, что предотвращает тромбоз в ходе повреждения бляшки. Для этого назначают статины, антиагреганты, а также в соответствии с патологией – ИАПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРАII) или БАБ. Для купирования и профилактики приступов стенокардии используются нитра-

ты, БАБ, блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК), а помимо них (в качестве препаратов 2-й линии) – ивабрадин, никорандил, триметазидин, ранолазин и др. [7].

Никорандил – N-[2-(нитро-окси)этил]-3-пиридин-карбоксамид – представляет собой антиангинальный препарат, который действует в качестве донатора оксида азота (NO) и открывателя сарколемных аденозинтрифосфат-зависимых калиевых (K⁺-АТФ) каналов. Никорандил помогает предотвратить ишемию миокарда и симптомы стенокардии, воздействует на системные и коронарные сосуды, что способствует разгрузке желудочков и улучшению снабжения кислородом миокарда; он оказывает также кардиопротективное действие, активируя эндогенные механизмы ишемического preconditionирования.

В отличие от нитратов при приеме никорандила не развивается толерантность к нему, что, вероятно, обусловлено его двойным механизмом действия [8]. Это имеет особое значение ввиду сообщения о долгосрочном вредном воздействии нитратов на эндотелиальную функцию в связи с накоплением свободных радикалов [9].

Безопасность никорандила как в режиме монотерапии, так и в сочетании с другими антиангинальными препаратами в ходе лечения стенокардии продемонстрирована многочисленными клиническими исследованиями, в том числе большим исследованием Prescription Event Monitoring (PEM) [10, 11].

Никорандил достаточно хорошо переносится большинством пациентов; о развитии побочных эффектов при его приеме в течение 30 дней сообщают <10% пациентов, а в среднем 70% больных продолжают принимать препарат в течение 1 года [12]. В отечественных исследованиях, в том числе, многоцентровом исследовании КВАЗАР, никорандил оказывал достоверное положительное влияние на показатели качества жизни больных со стенокардией, значимо усиливал эффективность антиангинальной терапии [13–15]. Кроме того, в отличие от БАБ, БМКК и нитратов, давая антиангинальный эффект, он способен уменьшать число ССО у пациентов со стабильной стенокардией [16], увеличивать скорость мозгового кровотока, улучшать показатели эректильной функции у мужчин [17].

К настоящему времени изучена эффективность разных сочетаний антиангинальных препаратов и вариантов монотерапии ими при лечении стабильной стенокардии, но распространенность клинических проявлений стенокардии и осложнений ИБС по-прежнему высока. Полноценный контроль над симптомами стенокардии зачастую требует сочетания нескольких антиангинальных препаратов. Актуальность нашего исследования определяется широкой распространенностью ИБС, особым интересом к изучению медикаментозных средств, которые могут быть использованы и для купирования, и для профилактики ишемии и способны снижать риск смерти и ССО.

Первоначально нами были отобраны 112 пациентов; после скрининга и первичного сбора анамнеза и жалоб рандомизированы на 3 группы 85 больных со стенокардией напряжения II–III функционального класса (ФК) – 27 мужчин и 58 женщин в основном среднего и пожилого возраста (от 48 до 86 лет), страдавшие стенокардией от 2 до 28 лет; у большинства больных стенокардия сочеталась с артериальной гипертензией (АГ) и ХСН I–II ФК. По основным клинико-демографическим показателям группы были сбалансированы. В 1-ю группу вошли 29 человек, во 2-ю – 26, в 3-ю – 30. У всех больных получено информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в исследование: длительность стенокардии напряжения >3 мес; клиническая стабильность; строгое соблюдение режима терапии; подтвержденный диагноз ИБС. В исследование не включали лиц с нестабильной стенокардией;

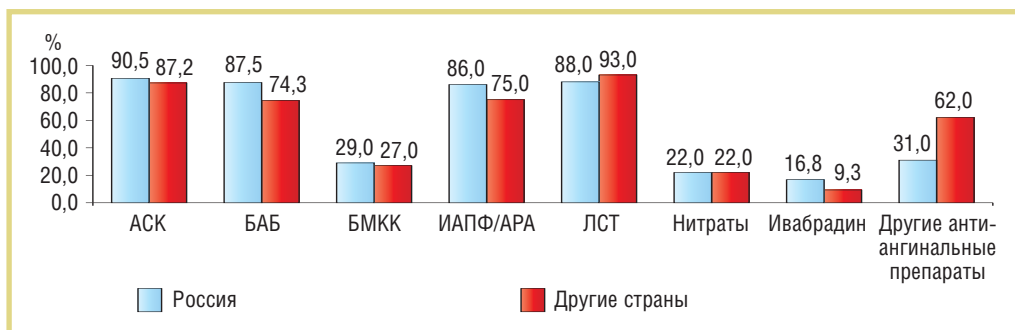


Рис. 1. Фармакотерапия больных ИБС в России и других странах (частота назначения препаратов) по данным регистра CLARIFY; ЛСТ – липидснижающие средства.

тяжелыми аритмиями; острым инфарктом или инсультом; сахарным диабетом; принимающих препараты, снижающие массу тела, и гиполипидемические средства в течение последних 2 мес перед исследованием; с исходной частотой сердечных сокращений (ЧСС) <60 в минуту в отсутствие приема препаратов, снижающих ЧСС; с тяжелой или неконтролируемой АГ.

Пациенты, у которых в ходе исследования возникала необходимость в добавлении или переводе на другие препараты (БМКК, ИАПФ, ивабрадин и т.д.) или в проведении реваскуляризации, оставались под наблюдением специалистов, однако из дальнейшего исследования и конечного анализа данных выбывали.

Пациенты всех групп в течение 6 мес получали стандартную терапию ИБС – БАБ бисопролол – 5–10 мг/сут, АСК – 75–100 мг/сут, АРА валсартан – 40–160 мг/сут и гиполипидемический препарат класса статинов розувастатин в дозе 10 мг/сут с коррекцией дозы до 20 мг/сут через 6 и 12 нед терапии. Пациенты 1-й группы получали только стандартную терапию, больные 2-й группы в дополнение к ней – изосорбид динитрат (препарат группы пролонгированных нитратов) в дозе 20–40 мг 2–3 раза в сутки. К основной терапии пациентам 3-й группы был добавлен никорандил (Кординик, компания ПИК-ФАРМА) в дозе 20 мг 2 раза в сутки. Для купирования приступов стенокардии при необходимости пациенты всех групп пользовались таблетками нитроглицерина.

Исследование включало в себя антропометрию, эхокардиографию (ЭхоКГ), велоэргометрию (ВЭМ) с определением максимальной мощности нагрузки и общего времени нагрузки,

УЗИ сонных и плечевых артерий, оценку эндотелийзависимой вазодилатации (проба на реактивную гиперемию), исследование уровня в крови высокочувствительного (Вч) С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, общего холестерина (ОХС), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ) до и после 24 нед лечения.

Для статистического анализа данных пользовались программой Statistica 10.1 Windows (StatSoft Inc, США) с примене-

нием параметрических и непараметрических методов. Статистически значимыми считали результаты при $p < 0,05$.

По прошествии 24 нед (табл. 1) у пациентов всех групп отмечено значимое снижение клинических показателей течения стенокардии – средней частоты ангинозных приступов в неделю и потребности в приеме таблеток нитроглицерина. По данным однофакторного дисперсионного анализа, в 3-й группе (прием никорандила) удалось достичь статистически значимой разницы частоты ангинозных приступов и потребности в приеме таблеток нитроглицерина с 1-й группой (соответственно $p=0,05$; $p=0,04$); рис. 2.

Показатели ВЭМ – максимальная мощность нагрузки ($Max_{\text{мощн.}}$) и общее время нагрузки до возникновения клинических и ЭКГ-признаков ишемии миокарда – также статистически значимо увеличились к концу 24-й недели терапии во всех 3 группах. Увеличение физической работоспособности было больше выражено у пациентов 3-й группы по сравнению с 1-й ($Max_{\text{мощн.}}$ – 40,25 против 24,86%; $p=0,05$) и d общее время нагрузки – 74,57 против 48,14%; ($p=0,02$); достоверных различий между 2-й и 3-й группами не достигнуто.

Холтеровское мониторирование ЭКГ в конце 24-й недели наблюдения выявило у пациентов всех 3 групп сопоставимое достоверное снижение среднесуточной ЧСС, числа эпизодов ишемии, продолжительности суточной ишемии миокарда и глубины ишемического смещения сегмента ST. Необходимо отметить более выраженное снижение продолжительности суточной ишемии и величины максимальной депрессии сег-

Таблица 1

Изменение клинических показателей у больных 3 групп на фоне антиангинальной терапии (M±SD)

Показатель	1-я группа (n=29)		2-я группа (n=26)		3-я группа (n=30)	
	до лечения	через 6 мес	до лечения	через 6 мес	до лечения	через 6 мес
Частота ангинозных приступов в неделю	26,04±13,60	16,13±10,72*	24,64±16,11	15,18±11,98*	23,67±13,68	12,30±11,29*
Потребность в нитроглицерине в неделю	24,52±14,32	12,73±10,30*	21,05±15,41	10,82±9,32*	19,15±11,49	7,96±7,60*
$Max_{\text{мощн.}}$, Вт	85,41±24,98	106,25±30,30*	81,25±24,19	102,08±24,91*	84,62±21,70	117,31±31,30*
Общее время нагрузки, с	340,41±159,62	489,16±196,3*	315,42±165,44	455,42±178,30*	325,38±132,44	552,69±202,40*
Частота эпизодов ишемии миокарда, ед.	4,52±3,88	2,43±2,92*	5,95±3,70	3,55±3,11*	5,07±3,69	2,44±2,72*
Продолжительность суточной ишемии миокарда, мин	8,84±6,31	4,45±4,59*	8,05±6,32	4,08±4,40*	8,98±7,54	3,74±4,38*
Глубина смещения сегмента ST, мм	1,30±0,68	0,67±0,41*	1,20±0,69	0,77±0,62*	1,28±0,50	0,56±0,49*
ЧСС в минуту	75,43±9,14	61,33±6,04*	77,59±9,30	64,86±5,51*	77,00±9,82	63,41±7,80*

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: * – достоверность различий с исходными данными по критерию Уилкоксона ($p < 0,05$).



Кординик®

никорандил

Активатор калиевых каналов, антиангинальное средство

Европейский стандарт здоровья

- профилактика приступов стенокардии
- купирование приступов
- кардиопротективное действие
- улучшение прогноза ИБС



Per. № - ЛСР 006552/09

www.nicorandil.ru



ПИК-ФАРМА

Никорандил включен в рекомендации:

- ✓ "Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике", класс рекомендаций I, уровень доказательств B;
- ✓ "Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика"

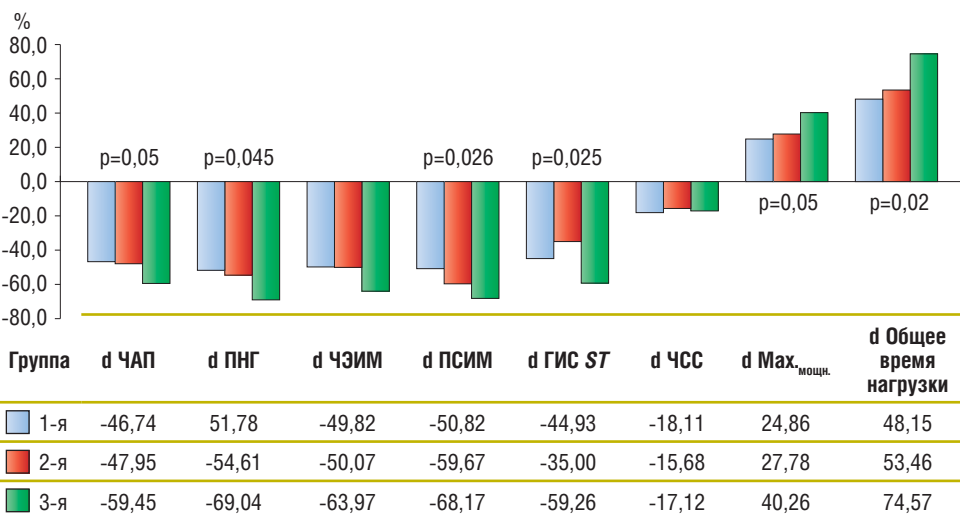


Рис. 2. Изменения клинических показателей терапии больных 3 групп; здесь и на рис. 3: d – изменение показателя в ходе лечения, %; ЧАП – частота ангинозных приступов; ПНГ – потребность в приеме нитроглицерина; ЧЗИМ – частота эпизодов ишемии миокарда; ПСИМ – продолжительность суточной ишемии миокарда; ГИС ST – глубина ишемического смещения сегмента ST

мента ST у пациентов, принимавших никорандил; по данным дисперсионного анализа, продолжительность суточной ишемии достигла статистически значимой разницы с таковой у пациентов 1-й группы (-50,82 и -68,17%; p=0,026), а глубина ишемического смещения ST – в сравнении с таковой во 2-й группе (-35,00 и -59,26%; p=0,0259).

При регулярном приеме изосорбида динитрата 4 (15,3%) больных 2-й группы прекратили прием препарата из-за развития головной боли, а по антиангинальной эффективности к концу 24-й недели терапии показатели во 2-й группе практически сравнялись с таковыми в 1-й, из чего можно сделать вывод о возможно развившейся потере эффективности изосорбида динитрата у части больных со стабильной стенокардией.

При проведении УЗИ сонной и плечевой артерий и пробы на реактивную гиперемии выявлено, что прием комбинаций данных препаратов во всех 3 группах в течение 6 мес привел к уменьшению выраженности дисфункции эндотелия сосудов; в 1-й и 2-й группах наблюдалась тенденция к сокращению размеров атеросклеротических бляшек, достигшая статистической значимости в 3-й группе (данный эффект в 3-й группе превзошел таковой в 1-й и 2-й группах в несколько раз; табл. 2, рис. 3).

Важно отметить, что, несмотря

Динамика показателей УЗИ сонной артерии и данных пробы на реактивную гиперемии у больных 3 групп (M±SD)

Таблица 2

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
ППД ПА, %	6,77±5,20	9,72±5,40*	5,22±4,80	7,44±4,10*	5,05±6,30	7,75±5,40*
ПСП БЦА, %	15,83±10,6	14,83±9,60	17,21±15,20	15,88±15,50	17,42±10,50	14,16±8,80*
ТИМ ПОСА, мм	1,09±0,20	1,02±0,20*	1,1±0,2	1,02±0,12*	1,07±0,20	0,95±0,25*
ТИМ ЛОСА, мм	1,08±0,21	0,99±0,20*	1,11±0,12	1,03±0,11*	1,12±0,26	0,98±0,10*

Примечание. Здесь и на рис. 3: 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.

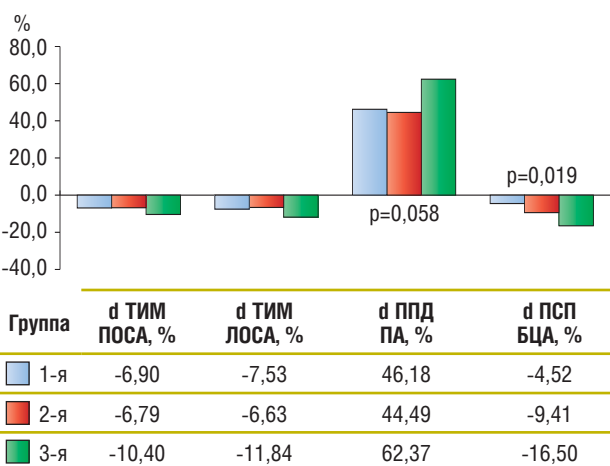


Рис. 3. Изменения показателей УЗИ сонной артерии и результаты пробы на реактивную гиперемии на фоне лечения

на наличие клинически доказанного отрицательного влияния нитратов на процессы в эндотелии сосудов [18], связанного с усилением оксидативного воспаления, розувастатин, входивший в состав комбинации стандартной терапии с изосорбидом динитратом благодаря своему плейотропному действию нивелировал эти процессы и значимо уменьшил ТИМ ПОСА и ЛОСА, а также увеличил ППД ПА во 2-й группе. В 3-й группе (комбинации с никорандилом) произошло большее ослабление оксидативного воздействия на эндотелий, выразившееся в более значимом уменьшении ТИМ ПОСА и ЛОСА, увеличении ППД ПА.

Необходимо указать, что длительная терапия препаратами всех 3 групп не приводила к негативным изменениям лабораторных показателей (табл. 3).

Наблюдалось статистически значимое снижение всех липидных показателей (ТГ, ЛПНП, ОХС) без достоверных различий между группами. В наибольшей степени данный результат был обеспечен гиполипидемическим действием розувастатина [19], а также его способностью противостоять свободнорадикальному окислению, эндотелиальной дисфункции, сосудистому воспалению. Эти «нелипидные» свойства сыграли свою роль в снижении уровней Vc СРБ и фибриногена, отражающих

процессы хронического системного воспаления, сопровождающего ИБС. Однако в группе никорандила снижение уровня фибриногена более чем 2 раза превосходило таковое в группе стандартной терапии (-8,05 и -16,46%; $p=0,042$), а концентрация Вч СРБ значительно снизилась в 3-й группе как в сравнении с 1-й (-37,08 и -22,16%; $p=0,003$), так и со 2-й (-37,08 и -23,38%; $p=0,04$), что можно расценить как подтверждение его положительного влияния на процессы редуцирования оксидативного повреждения и системного воспаления.

В ходе исследования у пациентов со стабильной стенокардией высокая эффективность стандартной терапии ИБС и ее комбинаций с изосорбидом динитратом и никорандилом подтверждалась динамикой клинических, лабораторных показателей, показателей структуры и функции эндотелия сосудов, холтеровского мониторирования ЭКГ и ВЭМ.

Применение никорандила (Кординик, компания ПИК-ФАРМА) в комбинации со стандартной терапией ИБС достоверно усилило антиангинальное и антиишемическое действие стандартной терапии, позволило добиться регрессии атеросклеротического процесса и дисфункции эндотелия в сонной и плечевой артериях.

Совокупность положительных характеристик комбинации стандартной терапии с никорандилом дает основание рекомендовать ее для широкого использования у больных со стабильной стенокардией, так как, помимо высокой антиангинальной и антиишемической эффективности, она обладает патогенетическими механизмами коррекции дисфункции эндотелия, оксидативного воспаления.

Литература

- Roger V., Go A., Lloyd-Jones D. et al. Heart disease and stroke statistics—2012 update a report from the American heart association // *Circulation*. – 2012; 125 (1): 2–220.
- Ferrari R. et al. Geographic variations in prevalence and management of cardiovascular risk factors in 33 283 outpatients with CAD: data from the contemporary CLARIFY registry from 45 countries // *Eur. Heart J.* – 2013; 34 (Suppl. 1): 2777.
- 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 профилакт.* – 2010; 6: 47–56.
- Шальнова С.А. и др. Ишемическая болезнь сердца. Современная реальность по данным всемирного регистра CLARIFY // *Кардиология*. – 2013; 53 (8): 28–33.
- WHO/Europe, European mortality database (MDB), Jan 2013. <http://data.euro.who.int/hfad>
- World Health Organization et al. The European health report 2012: charting the way to well-being / Copenhagen: World Health Organization Regional Office for Europe, 2013.
- 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.
- Wagner G. Selected issues from an overview on nicorandil: tolerance, duration of action, and long-term efficacy // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1992; 20 (Suppl. 3): S86–92.

Динамика лабораторных показателей на фоне лечения (M±SD)

Таблица 3

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	6,02±1,51	4,91±0,84*	5,67±1,41	4,53±0,72*	6,14±1,32	4,89±1,13*
ЛПНП, ммоль/л	3,49±0,58	2,3±0,5*	2,96±1,12	2,33±0,70*	3,45±1,22	2,39±1,04*
ТГ, ммоль/л	2,03±0,81	1,63±0,44*	2,38±1,63	1,73±1,02*	2,44±1,17	1,89±1,02*
Креатинин, мкмоль/л	111,7±32,8	108,4±20,1*	108,4±23,5	101,8±10,1*	100,1±30,8	90,5±16,9*
Глюкоза, ммоль/л	5,89±1,13	5,86±1,21	5,83±0,92	5,79±1,33	5,54±1,03	5,48±1,01
Фибриноген, ммоль/л	3,84±1,01	3,45±0,72*	4,35±1,23	3,81±1,10*	3,98±1,50	3,22±1,06*
d, %	–	-8,05	–	-11,66	–	-16,46
Вч СРБ, мг/л	3,12±1,73	2,23±1,04*	3,32±2,02	2,41±1,54*	3,84±1,96	2,45±1,54*
d, %	–	-22,16	–	-23,38	–	-37,08

Примечание. d – изменение показателя в процессе лечения.

9. Gori T., Parker J. Nitrate-induced toxicity and preconditioning: a rationale for reconsidering the use of these drugs // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008; 52: 251–4.

10. Dunn N., Freemantle S., Pearce G. et al. Safety profile of nicorandil—prescription-event monitoring (PEM) study // *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* – 1999; 8: 197–205.

11. Резванова (Солодова) Ю.А., Адамчик А.С. Оценка антиишемической и кардиопротективной эффективности никорандила у пациентов со стабильной стенокардией // *Кардиология*. – 2015; 55 (8): 21–5.

12. Witchitz S., Darmon J. Nicorandil safety in the long-term treatment of coronary heart disease // *Cardiovasc. Drugs Ther.* – 1995; 9 (Suppl. 2): 237–43.

13. 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. DOI:<http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-6-654-660>.

14. Рябихин Е.А., Можейко М.Е., Красильникова Ю.А. Оценка влияния терапии никорандилом на показатели качества жизни и прогноза у больных стабильной стенокардией // *Кардиология*. – 2016; 11: 12–7.

15. Сизова Ж.М., Захарова В.Л., Козлова Н.В. и др. Влияние активатора калиевых каналов никорандила на качество жизни больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией напряжения // *Кардиология*. – 2016; 6 (6): 26–31.

16. IONA Study Group et al. 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.

17. Булахова Е. Ю., Кореннова О. Ю., Кондрашева М. Н. и др. Клинические преимущества терапии никорандилом в сравнении с изосорбид-5-моностратом у больных ИБС // *Сердце*. – 2013; 12 (2): 83–7.

18. 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.

19. Kjekshus J., Apetrei E., Barrios V. et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure // *N. Engl. J. Med.* – 2007; 357 (22): 2248–61.

STANDARD THERAPY WITH NICORANDIL AND ISOSORBIDE DINITRATE FOR CORONARY HEART DISEASE AND ITS CONCURRENCE

*Yu. Solodova; Professor A. Adamchik, MD; I. Kryuchkova, Candidate of Medical Sciences
Kuban State Medical University, Krasnodar*

The study has solved the following tasks: to optimize pharmacotherapy in patients with stable angina and to compare the efficiency of standard therapy for coronary heart disease (CHD) with bisoprolol, valsartan, aspirin, and rosuvastatin and its concurrence with isosorbide dinitrate and nicorandil.

Standard therapy for CHD is highly effective in treating patients with stable angina and the addition of nicorandil provides more pronounced and significant anti-anginal, endothelioprotective, and anti-atherosclerotic effects.

Key words: cardiology, coronary heart disease, exertional angina, isosorbide dinitrate, nicorandil, anti-anginal and anti-atherosclerotic efficacy, obesity.