

Д.В. Шориков, С.Е. Шориков, О.В. Андрусен, І.І. Бордюк  
Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

### ПОРІВНЯННЯ АНТИШЕМІЧНОЇ ТА АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ АКТИВНОСТІ БІСОПРОЛОЛУ З ЛЕРКАНІДИПІНОМ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ ЗІ СТАБІЛЬНОЮ СТЕНОКАРДІЄЮ НАПРУЖЕННЯ

В статті вивчені основні показники, що характеризують коронарний, інотропний та хронотропний резерв серця на тлі тривалої терапії означеними препаратами. Встановлено, що обидва препарата мають виражену антигіпертензивну активність, хоча лерканидипин більш виражено знижує систолічний тиск. Відносно антишемічної активності: обидва препарата – лерканидипин и бисопролол - достовірно підвищували коронарний резерв серця, хоча за кількістю позитивних результатів бисопролол був вірогідно ефективнішим за лерканидипин.

**Ключові слова:** гіпертонічна хвороба, стабільна стенокардія, велоергометрія, лерканидипин, бисопролол.

*Стаття є фрагментом комплексної НДР кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб: «Механізми формування та особливості поліморбідності: клінічна, функціональна та біохімічна оцінка перебігу поєднаної патології внутрішніх органів, методи диференційованої корекції», № Держреєстрації 0109U003913.*

Клінічне застосування антагоністів кальцію та  $\beta$ -адреноблокаторів в лікуванні гіпертонічну хворобу (ГХ) та ішемічну хворобу серця (ІХС) розпочалося майже півстоліття тому [2,6,7]. Так,  $\beta$ -адреноблокатори показані для лікування ГХ (рівень рекомендацій класу I, рівень доказів A), а в консенсусі вказано [6,7], що їх слід розглядати як препарати першого ряду у пацієнтів з поєднаним перебігом ГХ та ІХС. Зокрема, доведено вплив бисопрололу на прогноз у хворих з хронічною серцевою недостатністю: за рахунок покращення сегментарної скоротливості лівого шлуночка CIBIS I, зменшення смертності та частоти госпіталізації CIBIS II-III [5]. Також, в рекомендаціях Європейського товариства кардіологів щодо лікування ГХ до препаратів першого ряду віднесені антагоністи кальцію тривалої дії [2,4]. Так, лерканидипін – новий препарат з антагоністів кальцію дигідропіридинової групи. I, хоча, за поєднаного перебігу ГХ зі стабільною стенокардією (СС), ефективність  $\beta$ -адреноблокаторів та блокаторів кальцієвих каналів зумовлена їх антишемічними та антигіпертензивними ефектами, цікавим залишається питання співставлення їх ефективності та вибору в конкретній ситуації.

**Метою** роботи було визначення особливостей антишемічної та антигіпертензивної активності  $\beta$ -адреноблокатора бисопрололу в порівнянні з антагоністом кальцієвих каналів лерканидипіном у хворих з поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби та стабільної стенокардії.

**Матеріал та методи дослідження.** Для досягнення визначеної мети була сформована група із 43 хворих на гіпертонічну хворобу II стадії зі стабільною стенокардією II функціонального класу (ГХІССПФК). Обстеження пацієнтів проводилось згідно рекомендацій Європейського товариства кардіологів по веденню хворих з артеріальною гіпертензією [2]. Лерканидипін («Леркамен», Berlin-Chemie) призначався 1 раз в день в початковій дозі 5 мг з поступовим підвищенням дози до 10-20 мг в залежності від рівня АТ (16 хворих). Титування бисопрололу («Конкор», Nусомед) починали з 2,5 мг зі збільшенням дози до 2,5-5-10 мг в залежності від індивідуальної чутливості та переносимості (27 пацієнтів).

Пацієнти, що включені в дослідження, раніше не отримували антигіпертензивної та антишемічної терапії, тому залучення в дослідження проводилось без попередньої відміни препаратів. Велоергометрію (ВЕМ) виконували за загальноприйнятою методикою на велоергометрі «ВЭ-02» за сходинковою безперервно зростаючою методикою з тривалістю 3 хв. для кожної сходинки, залежно від рівня аеробної здатності (НМСК) за існуючими схемами [1].

Для статистичного аналізу використовували пакет Statistica for Windows версії 7.0 (Stat Soft inc., США) та EpiInfo 2007, версія 3.4.1. При  $p < 0,05$  розбіжності вважали статистично вірогідними. Зважаючи на непараметричний розподіл показників, дані представлені у вигляді медіани (Me) та інтеквartilного діапазону ( $Q_{25}$ - $Q_{75}$ ). Визначалися абсолютний (АЕ, %) та відносний (ВЕ) терапевтичний ефект, терапевтична користь (різниця АЕ), а також відношення шансів (ВШ) препаратів, з розрахунком довірчих інтервалів та критерію достовірності щодо ВЕ та ВШ [3].

**Результати дослідження та їх обговорення.** За співставлення антигіпертензивної активності встановлено, що рівень офісного систолічного артеріального тиску (САТ) на тлі лікування бисопрололом знижувався на 15,3% - з 150 (140-162,5) до 130 (125-140) мм. рт. ст., зниження діастолічного артеріального тиску (ДАТ) складало 11,7% - з 95 (90-100) до 85 (80-90) мм. рт. ст. ( $p < 0,01$ ). В динаміці лікування лерканидипіном зниження офісного САТ складало 21,1% (з 157,5 (145-165) до 130 (130-150)), ДАТ – 12,5% (з 90 (80-100) до 80 (80-90)) мм. рт. ст.,  $p < 0,01$ . Тобто різниця між ступенем зниження як систолічного, так і діастолічного АТ на фоні застосування бисопрололу та лерканидипіну була недостовірною, з незначною перевагою лерканидипіну щодо САТ ( $p > 0,05$ ). Рівень цільового САТ (140 мм. рт. ст.) було досягнуто в 74% випадків при лікуванні бисопрололом та в 73,6% хворих після призначення лерканидипіну. ЧСС на фоні прийому бисопрололу достовірно знижувалася з 84 (76-92) до 74 (68-77) уд/хв, що складало 13,5%

( $p < 0,01$ ). Прийом лерканідипіну не викликав рефлекторної тахікардії та вірогідного приросту ЧСС – динаміка якої склала 67 (65-72) уд/хв до лікування проти 73 (68,5-75) уд/хв після лікування ( $p > 0,05$ ).

Застосування як бісопрололу (група 1), так і лерканідипіну (група 2) спричинило вірогідне збільшення коронарного резерву серця, який оцінювався за показниками фізичної працездатності (ФП), досягнутого навантаження (ДН) (табл. 1) та толерантності до фізичного навантаження (ТФН) (рис. 1). Так, ФП та ДН підвищувалися в 2,06 рази у хворих, які в якості базисної терапії отримували бісопролол ( $p < 0,01$ ) та 2,2 рази у пацієнтів, що приймали лерканідипін ( $p < 0,01$ ).

Таблиця 1

**Показники ВЕМ-проби в динаміці терапії у хворих на ГХ за поєднаного перебігу зі СС, Ме (Q<sub>25</sub>-Q<sub>75</sub>)**

	Бісопролол (група 1)		Лерканідипін (група 2)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ФП (кгм)	294,0 (264,0-324,0)	606,0 (450,0-792,0) $p < 0,01$	207,0 (126,0-288,0)	471,0 (441,0-498,0) $p < 0,01$
ДН, Ппор (Вт)	49,0 (44,0-54,0)	101,0 (75,0-112,0) $p < 0,01$	34,5 (21,0-48,0)	78,5 (73,5-83,0) $p < 0,01$
ІХР (Од)	136,1 (125,1-156,9)	175,6 (161,9-187,6) $p < 0,01$	153,5 (120,8-189,3)	165,3 (152,6-189,3) $p > 0,05$
ІІР (Од)	118,5 (112,5-125,0)	130,9 (126,0-135,9) $p < 0,05$	110,2 (103,1-125,0)	135,0 (128,8-142,7) $p < 0,05$

Примітки: p – ступінь достовірності різниці показників в динаміці лікування. Відповідно, ТФН зростала на 31,4% в 1-й групі (з 43,8 (40,7-49,0) до 75,2 (63,3-86,9),  $p < 0,01$ ) та на 22,6% - в 2-й групі (з 37,8 (25,3-48,0) до 60,4 (58,2-68,5),  $p < 0,05$ ).

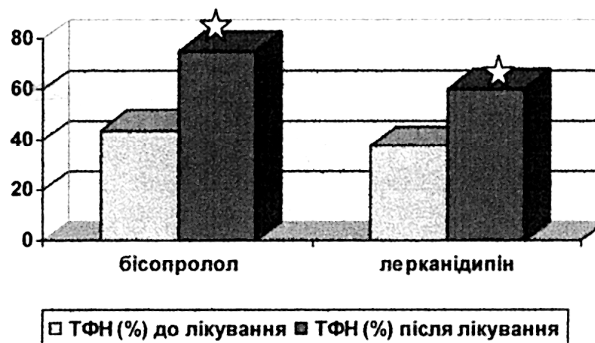


Рис. 1. Приріст ТФН (%) в динаміці терапії у хворих на ГХ за поєднаного перебігу зі СС.

Індекс хронотропного резерву (ІХР) в динаміці лікування бісопрололом (табл. 1.) збільшувався на 39,5 од ( $p < 0,01$ ), на фоні лерканідипіну – на 11,8 од ( $p > 0,05$ ). Індекс інотропного резерву (ІІР) зростав на 12,4 од. в 1-й групі та на 24,8 од. – в 2-й групі ( $p < 0,05$ ). Для подальшого порівняння антиішемічних ефектів препаратів ми провели оцінку терапевтичної ефективності. Позитивним виходом лікування вважали приріст ДН, ТФН, збільшення ІХР та ІІР. Зокрема, ДН та відсоток ДН збільшувалися у всіх хворих, що приймали бісопролол (табл. 2), тобто абсолютний терапевтичний ефект (АЕ) бісопрололу складав 100%, з терапевтичною користю відносно лерканідипіну 33,3%, так як лерканідипін мав протиішемічну дію у 66,7% хворих. За рахунок цього, відносний терапевтичний ефект (ВЕ) та відношення шансів (ВШ) бісопрололу було вірогідно вище ( $p < 0,05$ ), ніж у лерканідипіну.

Таблиця 2

**Порівняння антиішемічних ефектів бісопрололу та лерканідипіну за показниками велоергометричної проби хворих на ГХ за поєднаного перебігу зі СС**

	ДН, %ДН		
	АЕ, %	ВЕ [95%ДІ]	ВШ [95%ДІ]
бісопролол	100%	1,50 (1,01-2,24) $p < 0,05$	$p < 0,05$
лерканідипін	66,7%		
	ТФН		
	АЕ, %	ВЕ [95%ДІ]	ВШ [95%ДІ]
бісопролол	100,0%	1,38 (0,96-1,97) $p < 0,05$	$p < 0,05$
лерканідипін	72,7%		
	ІХР		
	АЕ, %	ВЕ [95%ДІ]	ВШ [95%ДІ]
бісопролол	94,1%	1,29 (0,88-1,89) $p > 0,05$	6,0 (0,42-17,8) $p > 0,05$
лерканідипін	72,7%		
	ІІР		
	АЕ, %	ВЕ [95%ДІ]	ВШ [95%ДІ]
бісопролол	70,6%	0,86 (0,57-1,31) $p > 0,05$	0,53 (0,05-4,42) $p > 0,05$
лерканідипін	81,8%		

Примітки: p – достовірність різниці ефектів бісопрололу та лерканідипіну.

АЕ бісопрололу (табл. 2) щодо ТФН складав 100,0% з терапевтичною користю відносно лерканидипіну 27,3%, достовірною перевагою ВЕ та ВШ бісопрололу ( $p < 0,05$ ). Також в результаті лікування бісопрололом виявлено більший АЕ щодо ІХР (табл. 2), його терапевтична користь в порівнянні з лерканидипіном складала 21,4%, з перевагою ВЕ та ВШ. Абсолютний терапевтичний ефект відносно інотропного резерву серця, навпаки, переважав у лерканидипіну (табл. 2), з терапевтичною користю відносно бісопрололу 11,2%, невірогідною перевагою відносного ефекту та відношення шансів ( $p > 0,05$ ).

#### Висновки

1. Обидва препарати вірогідно знижували артеріальний тиск з незначною перевагою лерканидипіну щодо систолічного тиску.
2. Лерканидипін та бісопролол вірогідно підвищують коронарний резерв серця, хоча бісопролол мав перевагу перед лерканидипіном відносно показників фізичної працездатності та толерантності до фізичного навантаження.
3. Можна відмітити перевагу бісопрололу відносно хронотропного резерву серця та лерканидипіну – стосовно індексу інотропного резерву.

#### Література

1. Бобилев О.В. Проби з дозованим фізичним навантаженням в діагностиці серцево-судинних захворювань / О.В.Бобилев, М.І. Демешко, Р.С. Хмара – Чернівці: 2000.-24 с.
2. Пересмотр Европейских рекомендаций по ведению артериальной гипертензии: документ рабочей группы Европейского общества гипертензии // Артериальная гипертензия. – 2010. - №1. – с. 63-106.
3. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва -М.:Медиа-сфера, 2004.–312с.
4. Calcium channel-blockers and cardiovascular outcomes: a meta-analysis of 175,634 patients // J. Hypertens. – 2009. – Vol. 27. – P. 1136-1151.
5. Comparison of treatment initiation with bisoprolol vs. enalapril in chronic heart failure patients: rationale and design of CIBIS-III / R. Willenheimer, E. Erdmann, F. Follath [et al.] // Eur. Heart Fail. – 2004. Vol.6, N4. – P.: 493–500.
6. ESC Expert consensus document Expert consensus document on  $\beta$ -adrenergic receptor blockers. The Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology / Task Force Members: J. Lopez-Sendy, K. Swedberg, J. McMurray [et al.] // Eur. Heart J. – 2004. - Vol.25, №15. -P. 1341-1362.
7. Mancia G. Prevention of risk factors: beta-blockade and hypertension / G. Mancia // Eur. Heart J. Suppl. 2009. – Vol. 11. – P.: A3-A8.

#### Реферати

##### СРАВНЕНИЕ АНТИИШЕМИЧЕСКОЙ И АНТИ-ГИПЕРТЕНЗИВНОЙ АКТИВНОСТИ БИСОПРОЛОЛА С ЛЕРКАНИДИПИНОМ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ Шорикова Д.В., Шориков Е.И., Андрусяк О.В., Бордиян П.И.

В статье исследованы антигипертензивный и антиишемический эффекты лерканидипина и бисопролола у больных артериальной гипертензией в сочетании со стабильной стенокардией напряжения. Проанализированы основные показатели, характеризующие коронарный, инотропный и хронотропный резервы сердца на фоне длительной терапии данными препаратами.

Установлено, что оба препарата имеют выраженную антигипертензивную активность, хотя лерканидипин более выраженно снижает систолическое давление. Относительно антиишемической активности: оба препарата – лерканидипин и бисопролол - достоверно повышали коронарный резерв сердца, хотя по количеству положительных исходов бисопролол был достоверно эффективнее лерканидипина.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, стабильная стенокардия, велоэргометрия, лерканидипин, бисопролол.

Стаття надійшла 30.06.10

##### COMPARISON ANTIISCHEMIC AND ANTIHYPERTENSION ACTIVITY OF BISOPROLOL WITH LERKANIDIPIN AT PATIENTS OF HYPERTENSIVE ILLNESS WITH THE STABLE STENOCARDIA OF PRESSURE Shorikova D.V., Shorikov E.I., Andrusjak O. V., Bordijan P. I.

In the article the antihypertensive and anti-ischemic effects of lerkandipine and bisoprolol are investigated in patients with arterial hypertension in combination with the stable stenocardia. Basic indices, which characterize coronary, inotropic and chronotropic reserves of the heart on a background of the protractive therapy by these medications are analysed. T

he estimation of effects of medication is conducted on average data, and also on the treatment fate – an amount of patients with a positive results. It is set that both medicines have the expressed antihypertensive activity, although lerkandipine reduces systolic pressure expressed more. In relation to anti-ischemic activity: both drugs – lerkandipine and bisoprolol – in certain increased coronary reserve of heart, although on the amount of fate bisoprolol was certain more effective than lerkandipine.

**Key words:** arterial hypertension, stable stenocardia, veloergometry, lerkandipine, bisoprolol.