

Е.А. Познанская

**СРАВНЕНИЕ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ И ДЕЗАГРЕГАНТНЫХ СВОЙСТВ БИСОПРОЛОЛА И ЭПРОСАРТАНА МЕЗИЛАТА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ***Запорожский государственный медицинский университет*

**Ключові слова:** м'яка та помірна артеріальна гіпертензія, епросартана мезилат, бисопролол, адреналін-індукована агрегація тромбоцитів.

**Ключевые слова:** мягкая и умеренная артериальная гипертензия, эпросартана мезилат, бисопролол, адреналин-индуцированная агрегация тромбоцитов.

**Key words:** mild and moderate arterial hypertension, eprosartana mesylat, bisoprolol, adrenaline-inducing platelets aggregation.

У статті обговорюються результати шеститижневої терапії епросартану мезилатом у добовій дозі 600 мг та бисопрололом в добовому дозуванні 10 мг. Програмованого рівня АТ на монотерапії бисопрололом досягають 80 % пацієнтів, на епросартані мезилаті - 83 % хворих м'якою та помірною артеріальною гіпертензією. Під впливом монотерапії бисопрололом відзначається достовірне зменшення ступеня агрегації тромбоцитів на 56,45 % ( $p < 0,01$ ) та швидкості агрегації на 52,37% ( $p < 0,01$ ). Епросартана мезилат суттєво не впливав на показники адреналін-індуковану агрегацію тромбоцитів.

В статті обговорюються результати 6-ти тижневої терапії епросартана мезилатом в суточній дозі 600 мг і бисопрололом в суточній дозуванні 10 мг. Целевого рівня АД на монотерапії бисопрололом досягають 80% пацієнтів, на епросартані мезилаті 83% хворих м'якою та помірною артеріальною гіпертензією. Під впливом монотерапії бисопрололом відзначається достовірне зменшення ступеня агрегації тромбоцитів на 56,45 % ( $p < 0,001$ ) і швидкості агрегації на 52,37 % ( $p < 0,01$ ). Епросартана мезилат не оказував суттєвого впливу на показники адреналін-індуцированої агрегації тромбоцитів.

This article represents the result of 6<sup>th</sup> week therapy with eprosartan mesylat 600 mg once a day and bisoprolol 10 mg once a day. 80% patients with mild and moderate arterial hypertension, who received bisoprolol and 83% patients, who received eprosartana mesylat achieved the target level. Bisoprolol monotherapy for certain decreased platelets aggregation degree on 56,45 % ( $p < 0,001$ ) and platelets aggregation rate (speed) on 52,37 % ( $p < 0,01$ ). Eprosartan mesylat is not influence on parameters of the adrenaline-induce platelets aggregation.

Гипертоническая болезнь представляет собой крупнейшую неинфекционную пандемию в мире, являясь одной из главных проблем современной терапии (Амосова Е.И., 1998). Артериальная гипертензия (АГ) в настоящее время отнесена к числу социально значимых заболеваний ввиду широкой распространенности и значимости в развитии сердечно-сосудистых осложнений и смертности [5].

Данные популяционных исследований показывают, что на контингент больных с уровнем АД от 140 до 159 мм рт.ст. приходится около половины всех случаев смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Это обуславливает необходимость более внимательного отношения к пациентам «низкого» риска.

Немаловажную роль в увеличении риска церебральных и коронарных осложнений АГ играют нарушения реологических свойств крови, зависящие в первую очередь от функциональной активности форменных элементов [1, 17]. Применение дезагрегантов достоверно снижает риск ишемических коронарных и церебральных событий. В то время, как данные мета-анализа [11] свидетельствуют об увеличении риска геморрагического инсульта у больных артериальной гипертензией при длительной аспиринотерапии. Представляет научный и практический интерес поиск терапевтических стратегий, оказывающих оптимальный антигипертензивный, органопротекторный и одновременно дезагрегантный эффект у больных АГ.

**ЦЕЛЬ:** сравнение антигипертензивных и дезагрегантных свойств эпросартана мезилата и бисопролола у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией.

**ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Отбор больных проводился на основе полного общеклинического обследования с анализом жалоб, данных анамнеза, объективных и дополнительных (общепринятых и специальных) методов обследования. Общепринятые методы исследования включали: офисное измерение АД и ЧСС; ЭКГ; анализы

крови и мочи, биохимические анализы крови с определением общего холестерина, креатинина, мочевины, калия, натрия, мочевои кислоты, глюкозы; суточный мониторинг АД (СМАД). Специальные методы исследования: проводилась оценка адреналин-индуцированной (2,5 ммоль/л) агрегации тромбоцитов. Агрегационную способность тромбоцитов определяли спектрофотометрическим методом по J.V.G.Vorn в модификации O-Brein. [10.]

Из исследования исключались больные с наличием противопоказаний к назначению  $\beta$ -блокаторов и блокаторов ангиотензиновых рецепторов, беременные женщины, лица страдающие алкоголизмом и заболеваниями психоневрологического характера, а также больные сердечной недостаточностью, ИБС, сахарным диабетом и другими заболеваниями, требующими специальной медикаментозной терапии и/или влияющими на фармакокинетику изучаемых препаратов. До начала исследования каждый больной проходил процедуру подписания информированного согласия. Пациентам, которые соответствовали критериям отбора, отменяли на 2 недели гипотензивную терапию.

Методом простой рандомизации больные были распределены на две группы: пациенты первой группы получали монотерапию бисопрололом в суточной дозировке 10 мг, пациенты второй группы – монотерапию эпросартана мезилатом в суточной дозировке 600 мг.

В первую группу (бисопролола) было включено 28 больных (16 мужчин и 12 женщин) с мягкой и умеренной АГ, средний возраст  $52,04 \pm 2,20$  года. Во вторую группу (эпросартана) - 27 пациентов (14 мужчин и 13 женщин) средний возраст  $51,44 \pm 1,53$  года. Давность АГ - от 3 до 10 лет.

Анализ данных проводился методами вариационной статистики с помощью пакета программ Statistica 6.0.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Под влиянием 6-ти недельной терапии бисопрололом наблюдалось достоверное снижение систолического АД на 23,38% ( $p < 0,0001$ ),



диастолического АД на 19,34% ( $p < 0,0001$ ), пульсового АД на 29,55% ( $p < 0,0001$ ), среднего гемодинамического АД на 21,16% ( $p < 0,0001$ ) и достоверное снижение частоты сердечных сокращений на 15,91% ( $p < 0,0001$ ) (рис. 1).

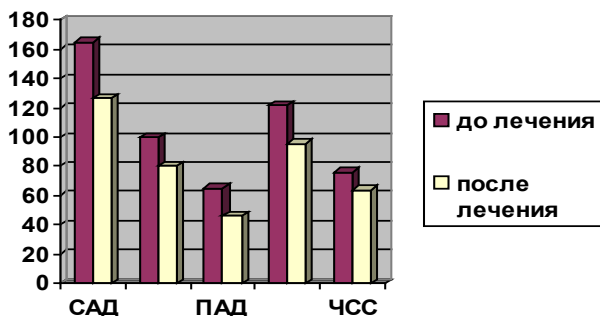


Рисунок 1. Показатели офисного систолического, диастолического, пульсового и среднего гемодинамического АД, частоты сердечных сокращений у лиц с мягкой и умеренной артериальной гипертензией до и после лечения бисопрололом.

Наши данные согласуются с результатами ряда исследований. При использовании бисопролола в качестве монотерапии для лечения АГ нормализация ДАД наблюдалась у 80% пациентов [16]. Бисопролол обеспечивал контроль АД как в покое, так и при физических нагрузках в течении 24 часов после приема. Через 4 недели лечения бисопрололом 5 мг/сутки отмечалось достоверное снижение АД и ЧСС во время нагрузок [14]. В двух рандомизированных двойных слепых исследованиях показано, что бисопролол в дозе 5-20 мг 1 раз в сутки снижает АД у пациентов с артериальной гипертензией (начальное ДАД 95-120 мм рт.ст.) пропорционально дозе препарата. (Weiner L., Frithz G., 1986)

Данные [13], полученные при обследовании 87 пациентов с гипертонической болезнью свидетельствуют о достоверном снижении систолического АД ( $p < 0,01$ ), диастолического АД ( $p < 0,05$ ) и частоты сердечных сокращений ( $p < 0,01$ ) после терапии бисопрололом коротким курсом (2 недели). 86,4 % больных достигли терапевтической цели (снижение диастолического АД  $< 95$  мм рт.ст.).

По результатам офисного измерения артериального давления после 6-ти недельного курса терапии эпросартана мезиламом отмечается снижение уровня систолического АД на 29,9 % ( $p < 0,0001$ ), диастолического на 22,36 % ( $p < 0,0001$ ), пульсового АД на 40,57% ( $p < 0,0001$ ), среднего гемодинамического АД на 25,9% ( $p < 0,0001$ ). Частота сердечных сокращений достоверно не изменялась (рис. 2).

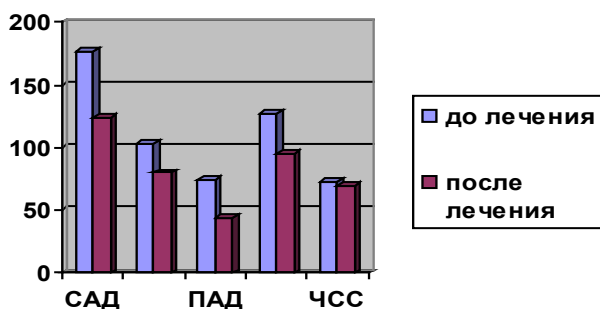


Рисунок 2. Показатели офисного систолического, диастолического, пульсового и среднего гемодинамического АД, частоты сердечных сокращений у лиц с мягкой и умеренной артериальной гипертензией до и после лечения эпросартана мезиламом.

Так, по данным Ю.М. Позднякова с соавт. «целевой» уровень АД  $< 140/90$  мм рт.ст. был достигнут у 83,4% больных АГ I-II степени принимавших эпросартана мезилам в суточной дозе 600 мг, а по данным Бадиной Л.К. с соавт. у 75% таких больных. При этом систолическое и диастолическое давление снизилось соответственно в среднем на 18,5 и 12,8 мм рт.ст. по сравнению с исходным уровнем. В открытом 10-недельном исследовании проведенном в Канаде ( $n=198$ ) у больных в возрасте 60-84 лет с АГ I-II степени среднее снижение САД составило 19,9 мм рт. ст.; а эффективное снижение АД отмечалось у 61%. Сходные данные (снижение систолического АД в среднем на 18 мм рт. ст.) получены у 283 пациентов в возрасте  $\geq 60$  лет с изолированной систолической АГ в исследовании Punzi H.A. и соавт. [8,9,19].

#### Оценка влияния препаратов на агрегационные свойства тромбоцитов.

После шестинедельного курса терапии бисопрололом отмечается высоко достоверное уменьшение степени адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов на 56,45% ( $p < 0,001$ ) и скорости агрегации на 52,37% ( $p < 0,0135$ ).

Время агрегации и количество тромбоцитов достоверно не изменялись. (рис. 3.)

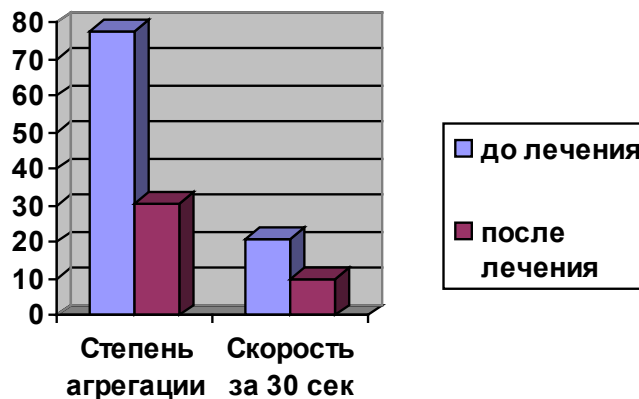


Рисунок 3. Показатели агрегации тромбоцитов у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией до и после лечения бисопрололом.

Таким образом, нами получено подтверждение дезагрегационной способности бисопролола.

Литературные данные [1,4,12] показывают, что под влиянием бета-адреноблокаторов снижается агрегационная активность тромбоцитов и увеличивается подвижность эритроцитов за счет улучшения эластичности мембраны, в связи с чем улучшается кровоток на уровне резистивных артериол и капиллярного русла.

По данным [7] в результате лечения бисопрололом агрегационная активность тромбоцитов через 4 недели и 6 месяцев последовательно снижалась на 24,8 и 31,8 % по сравнению с исходными величинами.

По нашим данным шестинедельная терапия эпросартана мезиламом не оказывает достоверного влияния на функциональную активность тромбоцитов. Имела место лишь тенденция к снижению степени адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов и отсутствовали достоверные изменения скорости, времени агрегации и количества тромбоцитов (рис. 4).

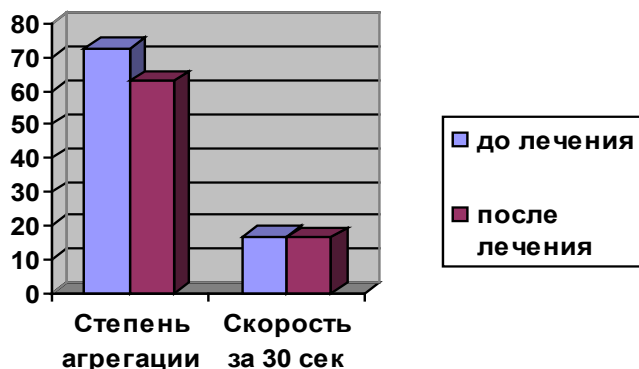
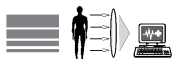


Рисунок 4. Показатели агрегации тромбоцитов у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией до и после лечения эпросартана мезилатом.

Полученные нами данные соответствуют результатам исследования З. А. Суслиной и соавт. [6], которые не выявили изменений агрегации тромбоцитов, вязкости крови и основных показателей коагулограммы у больных АГ I-II степени в ходе лечения эпросартаном. Ряд источников указывает на способность эпросартана мезилата уменьшать активность пластинок и благоприятно влиять на показатели плазменного гемостаза [15,18].

#### ВЫВОДЫ

1. В результате проведенного исследования выявлена сопоставимая гипотензивная эффективность изучаемых препаратов. Систолическое АД снижалось на 23,38% и 29,9%, диастолическое на 19,34% и 22,36% на фоне приема бисопролола и эпросартана соответственно. Целевого уровня АД на монотерапии бисопролом достигают 80% пациентов, на эпросартане мезилате 83% больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией.

2. Шестинедельная терапия эпросартана мезилатом не оказывает достоверного влияния на функциональную активность тромбоцитов.

3. Под влиянием монотерапии бисопрололом отмечается достоверное уменьшение степени агрегации тромбоцитов на 56,45 % ( $p < 0,001$ ) и скорости агрегации на 52,37 % ( $p < 0,01$ ).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Задюченко В.С., Богатырева К.М., Станкевич Т.В.* Тромбоцитарно-сосудистый гемостаз и реологические свойства крови при лечении ателололом больных гипертонической болезнью // Кардиология. 1993. № 3. С. 40-44.
2. *Закирова А.Н., Зарудий Ф.С., Гарифуллин Б.Н.* Бета-

адреноблокаторы и агрегация тромбоцитов. Карведилол РФК 2008; 2:81-84

3. *Карпов Ю.А., Козиолова Н.А.* От факторов риска к поражению органов-мишеней. Грамотная тактика защиты современного пациента. «Здоровье Украины» 2008. - №11-1, с.58-60

4. Конкор (Бисопролол). Монография по продукту. М., 2002.

5. Рекомендації Української Асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. – К.: ПП ВМБ; 2008.-80 с. 4-е видання, виправлене і доповнене

6. *Суслина З.А., Фоякин А.В., Гераскина Л.А.* Антигипертензивная терапия эпросартана мезилатом при хронических формах цереброваскулярной патологии.//Consilium medicum.-2005.-Том 11.-№1.-/media/gyper/05\_01/21.shtml :: Wednesday, 18-May-2005.

7. *Шилов А.М.* Бисопролол - кардиоселективный бета-блокатор второго поколения в практике лечения артериальной гипертензии. «Кардиология» 2007.-№8(123)

8. *Aranda P., Aranda F.J., Fernandez E. et al.* Long-term, safety and effectiveness of eprosartan in mild-to-moderate essential hypertensive patients: EPROSYST study.// J.Hypertens.- 2003.-Vol.1(Suppl. 4).-P.66.

9. *Bogar L.* Hemorheology and hypertension: not “chicken or egg” but two chickens from similar eggs.//Clinical hemorheology and microcirculation.-2002.-Vol.26.-P.81-83.

10. *Born G.V., Cross M.J.* The aggregation of blood platelets. J Physiol. 1963 Aug;168:178-195.

11. Collaborativemeta-analy-sis of ranomized trials of antiplatelet therapyfor prevention of death,myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 2002; 324: 71-86.

12. CIBIS-II Investigators. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol study II (CIBIS-II): a randomized trial. Lancet 1999;353:9-13.

13. *Haasis R et al.* Eur Heart J 1987; 8 (Suppl M): 103-113.

14. *Kirsten R. et al.* Influence of different bisoprolol doses on hemodynamics, plasma catecholamines, platelet aggregaton, and a- and b-receptors in hypertensive patients. J Cardiovasc Pharmacol 1986; 8 (Suppl 11): 13.

15. *Labios M., Martinez M.* Effect of eprosartan on cytoplasmic free calcium mobilization, platelet activation, and microparticle formation in hypertension.// Am. J. Hypertens.-2004.-Vol.17(9).-P.757-763.

16. *Lechat P. et al.* Clinical effects of beta-adrenergic blockade in chronic heart failure: a meta-analysis of double-blind, placebocontrolled, randomized trials. Circulation 1998; 98: 1184.

17. *Leopold G.* Bisoprolol: pharmacokinetic profile. Rev Contempor Pharmacother 1997;8:35-8.

18. *Makris T.K., Stavroulakis G.* Eprosartan effect on fibrinolytic/hemostatic variables in arterial hypertension: a comparative study.// Drugs EXP. Clin. Res.- 2004.-Vol.30(3).-P.125-132.

19. *Punzi H.A., Punzi C.F.* Once-daily eprosartan mesylate in the treatment of elderly patients with isolated systolic hypertension: data from a 13-week double-blind, placebo-controlled, parallel, multicenter study.// J. Hum. Hypertens.-2004.-Vol.18.-P.655-661.

#### Сведения об авторе:

Познанская Е.А., клинический ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней ЗГМУ.

Адрес: ул. Героев Сталинграда, 19, кв. 91. Тел. 8-050-484-83-30