

*Д.В. Шорікова***ВПЛИВ ЛЕРКАНІДИПІНУ ТА БІСОПРОЛОЛУ НА СТРУКТУРНІ ЗМІНИ СОННИХ АРТЕРІЙ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ, ПОЄДНАНУ ЗІ СТАБІЛЬНОЮ СТЕНОКАРДІЄЮ НАПРУЖЕННЯ***Буковинський державний медичний університет, Україна*

**Реферат.** В статті досліджено вплив лерканідипіну та бісопрололу на структурні зміни сонних артерій у хворих на гіпертонічну хворобу за поєданого перебігу зі стабільною стенокардією напруження. Встановлено, що при тривалому застосуванні бісопрололу та лерканідипіну виявляють ангіопротекторний ефект, хоча лерканідипін має більш виражений абсолютний терапевтичний ефект на структурні зміни сонних артерій в порівнянні з бісопрололом. Зменшення величини комплексу інтима-медіа за застосування лерканідипіну та бісопрололу у хворих на артеріальну гіпертензію зі стабільною стенокардією є більш вірогідним у внутрішніх сонних артеріях, потім — у загальних сонних артеріях, потім — у зовнішніх сонних артеріях.

**Ключові слова:** бісопролол, лерканідипін, комплекс інтима-медіа, діаметри, сонні артерії, терапевтична ефективність

Підвищений рівень артеріального тиску є одним з провідних факторів ризику розвитку інсульту, всіх форм ішемічної хвороби серця (ІХС), хронічної серцевої недостатності та обумовлює підвищений ризик серцево-судинної смертності [1, 17]. При ІХС із супутньою гіпертонічною хворобою (ГХ) інфаркт міокарда виникає в 3-4 рази частіше, серед усіх померлих в 2010 році від мозкових інсультів 30% були хворі з ГХ, а в працездатному віці — 44,1% [4]. Для визначення загального серцево-судинного ризику важливу увагу слід приділити пошуку уражень органів-мішеней [5, 8]. Структурні та функціональні зміни, що виникають в серці та судинах при гемодинамічних перевантаженнях є не стільки компенсаторними змінами, скільки самостійною причиною подальшого прогресування захворювання та незалежним прогностичним фактором [6]. Основним параметром, за допомогою якого оцінюють ранні атеросклеротичні зміни в сонних артеріях (СА), є товщина комплексу інтима-медіа (КІМ) — параметр, який дозволяє оцінити вираженість ремоделювання магістральних судин [9, 11]. Вимірювання товщини КІМ та виявлення атеросклеротичних бляшок дозволяє оцінити ризик виникнення інсульту чи інфаркту міокарда. Зв'язок між товщиною КІМ та ймовірністю серцево-судинних подій є безперервним, але порогове значення вище 0,9 мм можна використовувати для консервативної оцінки важкого ураження [14, 15].

В ряді досліджень вказується, що застосування бісопрололу покращує показники еластичності артеріальної стінки [12]. В іншому дослідженні вказується [16], що бісопролол при разовому застосуванні не має вірогідного впливу на діаметри плечових та сонних артерій. Властивість уповільнювати потовщення КІМ СА серед анта-

гоністів кальцію було продемонстровано у ніфедипіну GITS в порівнянні з ко-амілозидом, лацидипіну в порівнянні з атенололом [10]. За результатами доклінічних випробувань лерканідипін виявляє антиатерогенний потенціал, який не залежить від антигіпертензивного ефекту.

**М а т е р і а л т а м е т о д и**

Обстежено 82 хворих на ГХ II стадії зі стабільною стенокардією напруження (СС) II функціонального класу (ФК). Верифікацію стадії ГХ та функціонального класу СС проводили з використанням критеріїв, рекомендованих Українською асоціацією кардіологів та Європейського товариства гіпертензії та кардіології [13]. За критеріїв ремоделювання СА було взято діаметри судин та величину КІМ. Величина внутрішньопросвітнього діаметру та товщина КІМ загальних, зовнішніх та внутрішніх сонних артерій (ЗСА, ВСА, ЗовСА) досліджувались системою "EnVisor HD" (Philips, USA) обласного діагностичного центру м. Чернівці за методикою В.Г. Лелюк [2]. Підбір антигіпертензивної терапії проводився залежно від рівня артеріального тиску. Лерканідипін (31 пацієнт) призначався 1 раз на день в початковій дозі 5 мг з підвищенням до 10-20 мг. Вживання бісопрололу (51 хворий) починали з 2,5 мг зі збільшенням дози до 5-10 мг, з врахуванням індивідуальної чутливості та переносимості. Загальна тривалість періоду спостереження складала 6 місяців.

Отримані результати оброблені за допомогою програмного пакету STATISTICA 7.0 (Stat Soft inc., США), з визначенням вірогідності за допомогою Т-критерію Вілкоксона. Для оцінки ефективності лікування визначався також абсолютний (АЕ, %) та відносний (ВЕ) терапевтичні ефекти, а також відношення шансів (ВШ) препаратів, з розрахунком довірчих інтервалів та критерію достовірності щодо ВЕ та ВШ. При  $p < 0,05$  розбіжності вважали статистично вірогідними [3].

**Р е з у л ь т а т и т а о б г о в о р е н н я**

В результаті призначеної терапії рівень офісного систолічного артеріального тиску (САТ) в процесі лікування бісопрололом знижувався з 150 (140-162,5) мм рт. ст. до 130 (125-140) мм рт. ст., діастолічного артеріального тиску — з 95 (90-100) мм рт. ст. до 85 (80-90) мм рт. ст., тобто рівень зниження складав 15,3% для САТ та 11,7% для ДАТ,  $p < 0,01$ . В динаміці лікування лерканідипіном зниження офісного САТ складало 21,1% (з 157,5 (145-165) мм рт. ст. до 130 (130-150) мм рт. ст.,  $p < 0,01$ ), ДАТ — 12,5% (з 90 (80-100) мм рт. ст. до 80 (80-90) мм рт. ст.,  $p < 0,01$ ). Тобто різниця між ступенем зниження як САТ, так і ДАТ на фоні застосування бісопрололу та лерканідипіну

Таблиця 1. Величина комплексу інтима-медіа загальних, внутрішніх та зовнішніх сонних артерій в динаміці лікування бісопрололом та лерканідипіном

Судина	Бісопролол n=51		Лерканідипін n=31	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
	Величина комплексу інтима-медіа, М±m, мм			
ЗСА права	0,83±0,20	0,77±0,23; p>0,05	0,92±0,1	0,86±0,15; p<0,05
ЗСА ліва	1,2±0,4	0,98±0,3; p<0,05	0,90±0,23	0,68±0,21; p<0,05
ВСА права	0,91±0,2	0,80±0,23; p<0,05	1,3±0,31	1,1±0,2; p<0,05
ВСА ліва	0,92±0,24	0,83±0,21; p<0,05	0,85±0,28	0,81±0,29; p>0,05
ЗовСА права	0,53±0,20	0,48±0,21; p<0,05	0,51±0,18	0,52±0,13; p>0,05
ЗовСА ліва	0,58±0,27	0,56±0,21; p>0,05	0,54±0,18	0,49±0,16; p<0,05

П р и м і т к а: p — ступінь достовірності різниці показників в динаміці лікування; ЗСА — загальна сонна артерія; ВСА — внутрішня сонна артерія; ЗовСА — зовнішня сонна артерія

була недостовірною, з незначною перевагою лерканідипіну щодо САТ (p>0,5). Рівень цільового САТ (140 мм рт. ст.) було досягнуто в 74% випадків при лікуванні бісопрололом та в 73,6% хворих після призначення лерканідипіну.

Застосування бісопрололу впродовж 24 тижнів у хворих на ГХІССПФК сприяло зменшенню величини КІМ в загальних СА (в правій на 7,8%, p>0,05, в лівій на 22,4%, p<0,05); зовнішніх СА (права — 10,4%, p<0,05, ліва — 3,6%, p>0,05); з вірогідним впливом в обох внутрішніх СА (права — 13,8%, p<0,05, ліва — 10,84%, p<0,05) (табл.1). В динаміці лікування лерканідипіном у хворих на ГХІССПФК в ЗСА КІМ зменшувався справа на 6,9% (p<0,05), зліва — на 24,0% (p<0,05); у ВСА результати отримані на рівні 18,2% (p<0,05) справа та 4,93% (p>0,05) зліва; щодо зовнішньої СА — позитивну динаміку виявлено в лівій ЗовСА з результатом 10,2% (p<0,05) (табл. 1).

Тобто як у лерканідипіну, так і у бісопрололу існує односпрямований позитивний вплив на судинне ремоделювання через величину КІМ. Для оцінки частоти виявлених змін та вірогідності терапевтичних ефектів препаратів ми проаналізували абсолютну кількість випадків, де в динаміці лікування відмічалось зменшення КІМ. Аналіз проводився по кожній СА, причому кількість позитивних наслідків лікування підраховувалася сукупно у правій та лівій артеріях по відношенню до кількості випадків, де величина КІМ або не змінювалася, або збільшувалась. Регрес або сповільнення розвитку ремоделювання сонних артерій в ряді досліджень асоціюється зі зменшенням кількості серцево-судинних подій,

тому ці показники вважаються проміжними ("сурогатними") точками на відміну від "жорстких" кінцевих точок, таких як інсульт або фатальний інфаркт тощо [3].

Позитивний або негативний ефекти та відмінності між лікуванням препаратами різних класів можна оцінювати за наслідками лікування - кінцевими або проміжними "сурогатними" точками [3]. Будь який вихід лікування має два можливих наслідки, які можна визначити поняттями "є ефект" або "немає ефекту" [3]. Тому в проведеному дослідженні порівняння ефектів бісопрололу та лерканідипіну ґрунтувалося не лише на оцінці вихідних середніх показників та цих же показників в динаміці лікування, а з врахуванням наслідків лікування з підрахунком абсолютної кількості пацієнтів, у яких було отримано очікуваний ефект та кількості хворих, у яких очікуваний ефект не було отримано. За оцінки терапевтичних ефектів вивчаємих препаратів на величину КІМ ЗСА, абсолютні терапевтичні ефекти у обох препаратів були менше 50,0% (табл. 2). АЕ лерканідипіну на КІМ ЗСА був вищим від АЕ бісопрололу з терапевтичною користю 10,7% (p>0,05). Абсолютний терапевтичний ефект впливу обох препаратів на величину КІМ ВСА був більшим 50,0%. Зокрема, абсолютний ефект лерканідипіну складав 56,7%, терапевтична користь відносно бісопрололу була незначною (2,7%), відмічалось переважання ВЕ та ВШ у лерканідипіну по відношенню до бісопрололу. Найменший терапевтичний ефект обох препаратів встановлено для КІМ ЗовСА, з переважанням терапевтичної користі лерканідипіну

Таблиця 2. Терапевтичні ефекти бісопрололу та лерканідипіну на величину КІМ сонних артерій у хворих на ГХ за поєднаного перебігу з ІХС

Препарат	АЕ, %	Комплекс інтима-медіа, мм	
		ВЕ [95%ДІ]	ВШ [95%ДІ]
		загальної сонної артерії	
бісопролол	26,0%	0,71 (0,37-1,38)	0,61 (0,20-1,79)
лерканідипін	36,7%		
		внутрішньої сонної артерії	
бісопролол	54,0%	0,95 (0,64-1,43)	0,90 (0,33-2,46)
лерканідипін	56,7%		
		зовнішньої сонної артерії	
бісопролол	20,0%	0,75 (0,33-1,69)	0,69 (0,21-2,26)
лерканідипін	26,7%		

Таблиця 3. Діаметри загальних, внутрішніх та зовнішніх сонних артерій на фоні лікування бісопрололом та лерканідипіном у хворих на гіпертонічну хворобу за поєднаного перебігу зі стабільною стенокардією, (M±m)

Судина, мм	Бісопролол n=51		Лерканідипін n=31	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
	Діаметр судини, M±m, мм			
ЗСА права	6,9±0,31	6,6±0,41 p<0,05	7,0±0,62	6,61±0,27 p<0,05
ЗСА ліва	6,95±0,51	6,86±0,69 p>0,05	6,92±0,49	6,6±0,20 p>0,05
ВСА права	6,1±0,94	6,1±0,85 p>0,05	6,6±0,41	6,0±0,36 p<0,05
ВСА ліва	6,0±0,85	6,0±0,77 p>0,05	6,9±0,31	6,3±0,17 p<0,05
Зов.СА права	3,83±0,61	4,0±0,61 p>0,05	4,4±0,71	4,3±0,46 p>0,05
Зов.СА ліва	4,1±0,39	4,0±0,45 p>0,05	4,41±0,79	4,06±0,48 p>0,05

Примітка: p — ступінь достовірності різниці показників в динаміці лікування

(6,7%), незначною перевагою відносного терапевтичного ефекту та відношення шансів у цього препарату.

Іншим проявом судинного ремоделювання є збільшення діаметрів СА, тому ми проводили також оцінку впливу базисної терапії лерканідипіном та бісопрололом щодо діаметрів загальних, внутрішніх та зовнішніх СА. Лікування бісопрололом впродовж 12 тижнів сприяло зменшенню середніх діаметрів ЗСА (правої — на 4,45%, p<0,05, лівої — на 1,31%, p>0,05), при незмінних показниках діаметрів ВСА, зменшенні середнього показника лівої ЗовСА (на 2,5%, p>0,05) (табл. 3). Призначення лерканідипіну сприяло зменшенню діаметра правої ЗСА на 5,9% (p<0,05), лівої — на 4,84%, (p>0,05); правої (10,0%, p<0,05) та лівої (9,5%, p<0,05) ВСА; обох ЗовСА (права — 2,32%, ліва — 8,62%, p>0,05).

При оцінці абсолютних ефектів досліджуваних препаратів проводився підрахунок кількості випадків, де відмічалось зменшення діаметрів вивчаємих судин, до кількості випадків, коли діаметр не змінювався. В загальних сонних артеріях абсолютний терапевтичний ефект переважав у лерканідипіну по відношенню до бісопрололу, з терапевтичною користю 4,0%, незначною перевагою ВЕ та ВШ. Абсолютний ефект впливу на

ВСА переважав при використанні лерканідипіну з терапевтичною користю 7,3%. Терапевтична користь лерканідипіну щодо ЗовСА склала 10,7%.

Таким чином, за період контрольованого лікування зменшення діаметрів вивчаємих судин встановлено у більшій кількості хворих, ніж зменшення величини КІМ. Це ще раз підтверджує, що, по-перше, зміна діаметрів судин, як і величини комплексу інтима-медіа, є проявом одного процесу — судинного ремоделювання.

І хоча фармакодинаміка досліджуваних препаратів є різною, обидва зумовлюють ангіопротекторний ефект при тривалому застосуванні у хворих на гіпертонічну хворобу зі стабільною стенокардією. Тобто як у лерканідипіну, так і у бісопрололу існує односпрямований позитивний вплив на судинне ремоделювання через величину КІМ та діаметри СА. Вірогідно, зменшення діаметрів СА є, в першу чергу, наслідком гемодинамічного (антигіпертензивного) ефекту та зменшення тиску крові на стінки судин. Вплив на величину КІМ залежить скоріше від негемодинамічних чинників препаратів, хоча не можна повністю відокремити ці два механізми [7].

Таким чином, застосування у хворих на гіпертонічну хворобу зі стабільною стенокардією як лерканідипін, так і бісопролол мають виражену

Таблиця 4. Терапевтичні ефекти бісопрололу та лерканідипіну на діаметри сонних артерій у хворих на гіпертонічну хворобу за поєднаного перебігу зі стабільною стенокардією

Препарат	АЕ, %	Діаметр судини	
		ВЕ [95%ДІ]	ВШ [95%ДІ]
		загальної сонної артерії	
бісопролол	74,0%	1,06 (0,79-1,41)	1,22 (0,40-3,73)
лерканідипін	70,0%		
		внутрішньої сонної артерії	
бісопролол	66,0%	0,90 (0,67-1,21)	0,71 (0,23-2,13)
лерканідипін	73,3%		
		зовнішньої сонної артерії	
бісопролол	46,0%	0,81 (0,53-1,25)	0,65 (0,24-1,78)
лерканідипін	56,7%		

антигіпертензивну дію. При тривалому застосуванні бісопрололу та лерканідипіну у хворих на артеріальну гіпертензію зі стабільною стенокардією виявляється додатковий ангиопротекторний ефект. Лерканідипін має більш виражений абсолютний терапевтичний ефект на структурні зміни сонних артерій в порівнянні з бісопрололом. Зменшення величини комплексу інтима-медіа за застосування лерканідипіну та бісопрололу у хворих на артеріальну гіпертензію зі стабільною стенокардією є більш вірогідним у внутрішніх сонних артеріях, потім — у загальних сонних артеріях, потім — у зовнішніх сонних артеріях.

D.V. Shorikova

### Effect of Lercanidipine and Bisoprolol on Structural Changes of Carotid Arteries at Patients with Hypertension Combined with Stable Exertional Angina

In the article was researched the influence of lercanidipine and bisoprolol on the structural changes of carotids at the patients with arterial hypertension with stable angina. It was set angioprotective effect after long-term usage of lercanidipine and bisoprolol, although lercanidipine had had more expressed absolute therapeutic efficiency on the structural changes of carotids in compare to bisoprolol. Decrease of intima-media complex after long-term therapy of bisoprolol and lercanidipine at the patients with arterial hypertension and stable angina more often observed in internal carotids, then, in general and external carotids (Arch. Clin. Exp. Med.— 2013.— Vol.22, №2. — P.189-192).

**Key words:** bisoprolol, lercanidipine, complex intima-media, diameter, carotid arteries, therapeutic efficacy

Д.В. Шорикова

### Влияние лерканидипина и бисопролола на структурные изменения сонных артерий у больных гипертонической болезнью в сочетании со стабильной стенокардией напряжения

В статье исследовано влияние лерканидипина и бисопролола на структурные изменения сонных артерий у больных артериальной гипертензией в сочетании со стабильной стенокардией. Установлено, что при длительном назначении бисопролола и лерканидипина наблюдается ангиопротекторный эффект, хотя лерканидипин имеет большую абсолютную терапевтическую эффективность на структурные изменения сонных артерий по сравнению с бисопрололом. Уменьшение величины комплекса интима-медиа при назначении лерканидипина и бисопролола у больных артериальной гипертензией со стабильной стенокардией чаще наблюдается во внутренних сонных артериях, далее — в общих сонных и наружных сонных артериях (Арх. клин. эксп. мед.—2013.— Т.22, №2.—С.189-192).

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Кларк Э.Л.* Сердечная недостаточность 2011: обзор избранных исследований, способствовавших последним достижениям клинической кардиологии / Э.Л.

- Кларк // Укр. кардіол. ж. — 2012. — № 4. <http://www.ukrcardio.org/journal.php/article/693>
- Лелюк В.Г.* Ультразвуковая ангиология / В.Г.Лелюк, С.Э. Лелюк. — М.:Реальное время, 2003.-324 с.
  - Реброва О.Ю.* Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю.Реброва.- М.:Медиа-сфера, 2004.-312с.
  - Хвороби системи кровообігу: провідні тенденції динаміки інвалідності / А.В. Іпатов, Ю.І. Коробкін, І.В. Дроздова [и др.] // Укр. кардіол. ж. — 2012. — № 2. <http://www.ukrcardio.org/journal.php/article/671>.
  - Целуйко В.И.* Показатели суточного мониторирования артериального давления и поражение органов-мишеней у амбулаторных больных с артериальной гипертензией / В.И. Целуйко, Т.Р. Бреговдзе, Н.Е. Мишук // Укр. кардіол. ж. — 2012. — № 4. <http://www.ukrcardio.org/journal.php/article/683>
  - Шоріков Є.І.* Вплив змін системної гемодинаміки на ступінь ураження органів-мішеней у хворих на гіпертонічну хворобу / Є.І. Шоріков, Д.В. Шорікова // Актуальні питання медичної науки та практики. — Вип. 76. — 2010. — Т. 1. — С. 219-229.
  - Шорікова Д.В.* Порівняння антигішемічної та антигіпертензивної активності бета-блокатора бісопрололу з блокатором кальцієвих каналів лерканидипіном у хворих на гіпертонічну хворобу зі стабільною стенокардією напруження / Д.В. Шорікова, Є.І. Шоріков, О.В. Андрусак та ін. // Світ медицини та біології. — 2010. — № 4. — С. 66-68.
  - Шорікова Д.В.* Ремодельовання сонних артерій за даними кольорового дуплексного сканування та проліферативна функція ендотелію у хворих на гіпертонічну хворобу при поєднаному перебігу з ішемічною хворобою серця / Д.В. Шорікова // Буковинський медичний вісник. — 2007. — № 2. — С. 95-98.
  - American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. 2010 ACC/AHA guidelines for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation / P. Greenland, G.S. Alpert, G.A. Beller, [et al.] // Jour. Amer. Coll. Cardiology. — 2010. — Vol. 56. — P. 2182-2199.
  - Calcium antagonist lacidipine slows down progression asymptomatic carotid atherosclerosis. Principal results of the European lacidipine study on atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial / A. Zanchetti, G. Bond, M. Hennig, [et al.] // Circulation. — 2002. — Vol. 106. — P.: 2422-2427.
  - Carotid artery intima-media thickness and plaque score can predict the SYNTAX score / I. Nobutaka, K. Norihiro, I. Raisuke, [et al.] // Eur Heart Jour. — 2012. — Vol. 33. — No. 1. — P. 113-119.
  - Comparison of the effects of nebivolol and bisoprolol on systemic vascular resistance in patients with essential hypertension: beta-blockade and haemodynamics in hypertension / S.E. Brett, P. Forte, P.J. Chowienczyk, [et al.] // Clin. Drug Invest. — 2002. — Vol.22. — No. 6. — P.: 355-359.
  - Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, G. De Backer, A. Dominiczak [et al.] // European Heart Journal. — 2007. — Vol. 28. — P. 1462-1536.
  - Health-related quality of life and awareness of hypertension / P. Korhonen, S. Kivela, H. Kautiainen, [et al.] // Jour. Hypertens. — 2011. — Vol. 29. — P. 2070-2074.
  - Lassere M.N.* The Biomarker-Surrogacy Evaluation Schema: a review of the biomarker-surrogate literature and a proposal for a criterion-based, quantitative, multidimensional hierarchical levels of evidence schema for evaluating the status of biomarkers as surrogate endpoints / M.N. Lassere // Stat. Methods Med. Res. — 2008. — Vol. 17. — No. 3. — P. 303-340.
  - Palmieri E.A.* Myocardial contractility and total arterial stiffness in patients with overt hyperthyroidism: acute effects of beta-1-adrenergic blockade / E.A. Palmieri, S. Fazio, V. Palmieri // Eur. Jour. Endocr. — 2004. — Vol. 150. — №6. — P.: 757-762.
  - Renzaho A.* Associations between body mass index and health-related quality of life among Australian adults / A. Renzaho, M. Wooden, B. Houng // Qual. Life Res. — 2010. — Vol. 19. — P. 515-520.

Надійшла до редакції: 28.05.12