

Фармакодинамика "Акрипамида" у больных артериальной гипертензией 1- 2 степени.

Волгоградский Государственный медицинский университет
(ректор - академик РАМН, профессор В.И. Петров)
П.А. Бакумов

По мнению В.Ю. Мареева и Ю.Б. Беленкова (2003) Российские практикующие врачи, в сравнении с западными коллегами, катастрофически редко назначают диуретики для лечения артериальной гипертензии (АГ). В США и Западной Европе этот показатель не опускается ниже 30%, а в России не поднимается выше 6,1%.

Количество больных с АГ, которым активно назначаются тиазидные диуретики должно быть увеличено, по крайней мере, до 50% (в 30 раз), если учитывать сегодняшнюю частоту назначения этого класса лекарств, как самостоятельных средств, (В.Ю. Мареев, Ю.Б. Беленков, 2003).

Бурное развитие фармацевтического рынка привело к появлению на нем большого числа воспроизведенных (генерических) препаратов, обладающих биоэквивалентностью и меньшей стоимостью по отношению к оригинальному препарату. Зачастую существенные отличия среди этих препаратов могут выявляться и в терапевтической эффективности, и в выраженности побочных эффектов (В.И. Петров, С.В. Недогода, А.В. Сабанов, 2003). Поэтому проблема выбора наиболее оптимального препарата, как с позиций клинической эффективности и безопасности, так и с позиции стоимости является весьма актуальной.

По данным фармакоэпидемиологического мониторинга в Волгоградской области (В.И. Петров и соавт., 2002) частота применения диуретических препаратов при лечении АГ составляет 20,4%, из них 52,2% приходится на Арифон (Servier); 30,4% - на гипотиазид (Chinoïn); 13,0% - на индапамид (Nemofarm) и 4,3% - на фуросемид (Polpharm). Относительно "новым" препаратом на Российском рынке является генерический аналог индапамида - "Акрипамид". Данное исследование было посвящено оценке его антигипертензивной эффективности и безопасности.

Задачи исследования:

1. Оценить антигипертензивную активность Акрипамида (индапамида, "Акрихин ОАО") 2,5 мг/сутки при монотерапии и в комбинации с ИАПФ в сравнении с монотерапией арифоном (индапамид, "Лаборатории Сервье") 2,5 мг/сутки, индапом (индапамид, "PRO.MED.CS Praha a.s.") 2.5 мг/сутки, индапамидом (индапамид "Nemofarm") 2.5 мг/сутки и гипотиазидом (гидрохлортиазид, "Chinoïn") 25 мг/сутки.
2. Оценить динамику углеводного и липидного обменов, обмена мочевой кислоты, а также - изменения уровня электролитов в крови при длительной терапии Акрипамидом.
3. Оценить влияние монотерапии Акрипамидом и в комбинации с ИАПФ на микроальбуминурию.

Материалы и методы

Исследование выполнялось на базе терапевтического и кардиологического отделений Волгоградской клинической Железнодорожной больницы, которая является клинической базой кафедры клинической фармакологии ВолГМУ (зав. кафедрой, академик РАМН, проф. В.И. Петров).

В исследовании приняли участие 97 больных с артериальной гипертензией, обоюго пола (43 мужчины и 54 женщины), средний возраст пациентов составил 55,1+16,7 лет. Средняя длительность заболевания - более 7 лет. Индекс массы тела, в среднем составил 27,3+4,2 кг/рост, м².

Измерение артериального давления (АД) по методу Короткова производилось согласно рекомендациям ДАГ-1, с помощью ртутного сфигмоманометра. Суточное мониторирование АД (СМАД) производилось с помощью мониторов АВРМ-04 ("Meditech", Венгрия) по стандартному протоколу 24-х часового мониторирования АД. Пациенты, в момент регистрации АД самостоятельно заполняли "Дневник суточного мониторирования АД". Лабораторные, биохимические исследования выполнялись в общеклинической лаборатории стационара, по общепринятым методикам.

Характеристика пациентов, включенных в исследование:

Из 97 больных, включенных в исследование, только 37 пациентов постоянно принимали антигипертензивные средства, в связи, с чем в течение 2 недель потребовался "отмывочный период" (wash-out period). Симптоматика артериальной гипертензии чаще всего характеризовалась наличием головной боли, кардиалгиями, связанными с повышением АД. Согласно критериям исключения допускалось применение пациентами других классов лекарственных препаратов, не влияющих на фармакодинамику и фармакокинетику индапамида или эналаприла.

Количество пациентов, завершивших исследование, по группам распределилось следующим образом:

Акрипамид - 30 больных (15 мужчин/15 женщин); Арифон - 17 больных (8/9); Индап - 15 больных (6/9); Индапамид - 16 больных (6/ 10) и Гипотиазид - 19 пациентов (8/11).

Исследование производилось в два этапа: на первом этапе оценивалась антигипертензивная эффективность и безопасность применения Акрипамида в виде монотерапии и комбинированного применения с эналаприлом. Протокол исследования предполагал возможность, в зависимости от эффективности проводимой антигипертензивной монотерапии Акрипамидом, через 10 недель, решить вопрос о добавлении ИАПФ (по данным измерений АД методом Короткова). При недостаточном эффекте или его отсутствии: с 11 по 14 неделю (включительно) - присоединяли ИАПФ (эналаприл) и сочетанную терапию продолжали в течение 4-х недель. При достаточной эффективности: с 11 по 14 неделю (включительно) - продолжали монотерапию Акрипамидом в дозе 2,5 мг в течение 4-х недель. В качестве критерия эффективности лечения учитывали степень снижения ДАД - эффективным считалось снижение диастолического давления менее 90 мм рт.ст. или на 10 мм рт.ст. от исходного.

На втором этапе - проводилась сравнительная оценка антигипертензивного действия Акрипамида, гипотиазиды и различных аналогов индапамида.

Результаты первого этапа исследования:

Исходный уровень АД в группе Акрипамида (при казуальном измерении) составил: систолического АД (**САД**) 159,0±18,2 мм.рт.ст.; Диастолического АД (**ДАД**) = 99,3±13,8 мм.рт.ст.; **ЧСС** = 78,3±15,9 уд/мин. Исходные показатели СМАД и биохимические параметры плазмы крови приведены в таблице 1.

Таблица 1. Показатели СМАД и лабораторные показатели до начала терапии Акрипамидом (N=30).

САД мм рт.ст.	ДАД мм рт.ст.	ЧСС уд/мин	СИ САД (%)	СИ ДАД (%)	ИВ САД (%)	ИВ ДАД (%)	Ст. откл. САД	Ст. откл. ДАД
156,4±8,2	97,0±7,9	75,5±9,4	5,7±1,3	9,8±1,5	86,3±10,4	76,7±8,6	15,5±2,8	11,7±2,2
Холестерин	Калий	Нат-рий	Мочевина	Креатинин	Глю-коза крови	Моче-вая к -та	Бета-липо-прот.	ТГ
5,6±0,7	4,6±0,5	134,6±12,7	5,3±0,6	107,0±16,9	4,7±1,0	3,5±0,3	52,8±4,6	1,2±0,1

При анализе исходных показателей СМАД очевидно, что по уровню АД пациенты классифицируются как 1 степень АГ, а при анализе суточного профиля АД (классификация Т. Pickering, 1996) - относятся к классу "non-dippers" и характеризуются недостаточным снижением АД в ночные часы, при этом, исходные биохимические показатели плазмы крови соответствуют границам нормальных значений.

У 2 пациентов исходно был выявлен положительный тест на микроальбуминурию, который при повторном тестировании был отрицательным.

По окончании 10 недель приема Акрипамида степень снижения АД и ЧСС составила (от исходных казуальных показателей): **САД** -5,0±0,7 мм.рт.ст.; **ДАД** -5,5±0,8 мм.рт.ст.; **ЧСС** - 5,3±1,1 уд/мин.

По окончании курсовой терапии Акрипамидом в средней суточной дозе 2,5 мг на протяжении 14 недель (среднее время приема акрипамида составило 96,5±6,6 дней) степень снижения артериального давления (при казуальном измерении) составила:

САД -7,1% мм.рт.ст.; **ДАД** -10,1% мм.рт.ст.; **ЧСС** - 2,8% уд/мин.

Динамика показателей СМАД и биохимических параметров плазмы крови (в среднем за сутки и в % к исходным значениям) приведены в таблицах 2 и 3.

Таблица 2. Показатели СМАД и лабораторные показатели по окончании курса терапии Акрипамидом (в абсолютных значениях и % к исходным показателям, N=30).

САД мм рт.ст.	ДАД мм рт.ст.	ЧСС уд/мин	СИ САД (%)	СИ ДАД (%)
145,5±7,9 -6,9±1,3*	89,0±8,6 -8,2±2,2*	75,7±8,0 0,2±0,01	8,5±1,4 47,9±9,4*	11,8±2,1 19,8±2,3*
Холестерин	Калий	Натрий	Мочевина	Креатинин
5,4±0,7 -3,1±0,7	4,6±0,5 -0,1±0,03	136,0±8,9 1,0±0,4	5,2±1,6 -1,4±0,7	110,3±8,5 3,0±0,4*

*- $p < 0,05$ (по отношению к исходным показателям).

Таблица 3. Показатели СМАД и лабораторные показатели по окончании курса терапии Акрипамидом (в абсолютных значениях и % к исходным показателям, N=30).

ИВ САД (%)	ИВ ДАД (%)	Ст. отклонение САД	Ст. отклонение ДАД
73,3±6,8 -15,2±1,3*	53,2±4,5 -30,4±4,7*	13,4±1,0 -13,4±2,2*	11,0±2,1 -6,5±0,8*
Глюкоза крови	Мочевая кислота	Бета-липопротеиды	Триглицериды
4,8±0,2 2,3±0,01	3,5±0,3 1,3±0,2	52,4±6,6 -0,8±0,1	1,2±0,03 1,6±0,1*

*- $p < 0,05$ (по отношению к исходным показателям).

При анализе показателей суточного мониторинга АД по окончании курса приема Акрипамида очевидно, что в большей степени наблюдалось снижение среднесуточного Диастолического АД (на 8,2%) и индекса времени ДАД (на 30,4%). Систолическое АД и индекс времени САД, так же достоверно снижались (на 6,9 и 15,2%, соответственно). При этом, снижение артериального давления не сопровождалось развитием тахикардии (среднесуточная величина ЧСС статистически значимо не изменилась). Указанная динамика снижения САД и ДАД при однократном (утреннем) использовании Акрипамида сопровождалась нормализацией суточного профиля АД. Суточный индекс САД возрос на 48%, а суточный индекс ДАД на 20%, что было достигнуто за счет лучшего контроля АД в ночные часы (таблица 4).

Положительным моментом при лечении Акрипамидом следует считать снижение вариабельности систолического и диастолического АД (на 13,4 и 6,5%, соответственно), что способствует устранению дополнительных факторов риска ССО.

Статистически значимых негативных изменений лабораторных показателей у всех 30 -ти пациентов за 14 недель терапии выявлено не было.

Таблица 4. Показатели СМАД (за ночные часы) исходно и по окончании курса терапии Акрипамидом (в абсолютных значениях и % к исходным показателям, N=30).

	САД мм рт.ст.	ДАД мм рт.ст.	ЧСС уд/мин	ИВ САД (%)	ИВ ДАД (%)	СУП САД
Исходно	146,5±11,5	88,9±10,3	68,3±7,6	98,4±7,8	82,7±11,3	14,7±3,3
После лечения	130,7±9,8	79,2±12,0	66,9±6,6	82,7±5,4*	35,1±6,7*	14,1±2,1
Δ%	-10,8±0,9	-10,9±1,8	-1,9±0,3	-16±2,4	-57,5±7,5	-3,8±0,4
	СУП ДАД	ВУП САД	ВУП ДАД	Вариаб. САД	Вариаб. ДАД	Вариаб. ЧСС
Исходно	15,8±3,3	25,7±2,6	18,6±2,8	10,3±2,0	9,3±1,2	7,4±2,1
После лечения	11,7±2,3	29,2±2,0	18,3±4,0	10,4±1,3	8,5±1,6	7,2±3,0
Δ%	-26,1±1,8	13,6±3,6	-1,6±0,3	-16±2,2	-8,7±2,7	-2,8±1,0

*- $p < 0,05$ (по отношению к исходным показателям).

Анализируя динамику ночных показателей СМАД обращает внимание больший процент снижения САД и ДАД и индекса времени ДАД за ночные часы в сравнении со среднесуточными показателями. Данные изменения возможны за счет лучшего контроля диастолического АД в ночные часы и скорости утреннего подъема ДАД (на 26%) под влиянием Арипамида, что характеризует достаточную продолжительность действия Акрипамида при однократном приеме в утренние часы.

По окончании 10-ти недельного курса монотерапии Акрипамидом, согласно протоколу исследования, 12-ти пациентам к лечению Акрипамидом был добавлен Эналаприл. Эналаприл назначался по 2,5 мг, два раза в сутки на протяжении 4-х недель, двум пациентам Эналаприл был назначен в суточной дозе 10 мг. Средняя продолжительность приема Эналаприла составила - 29,7±3,2 дня, средняя курсовая доза - 14,4±2,4 мг.

При сравнении исходных показателей в группах пациентов получавших монотерапию Акрипамидом (1 группа) и комбинированное лечение - Арипамид+Эналаприл (2 группа) не было выявлено достоверных различий по возрасту (49±3,2 и 47,2±2,8 года, соответственно, по индексу массы тела). При этом пациенты 2-й группы в 2,5 раза больше выкуривали сигарет и чаще (на 22% употребляли алкоголь). Уровень САД (измеренного казуальным способом) во второй группе был на 7% выше, в сравнении с показателями 1 группы. Другие показатели представлены в таблице 5.

Таблица 5. **Исходные показатели СМАД и биохимические показатели в группах пациентов получавших монотерапию Акрипамидом (1 группа) и комбинированное лечение - Арипамид + Эналаприл (2 группа), n=30.**

Группа	САД мм рт.ст.	ДАД мм рт.ст.	ЧСС уд/мин	СИ САД (%)	СИ ДАД (%)
1	152,1±6,9	94,1±7,2	76,6±10,1	6,3±1,2	10,5±2,0
2	163,5±10,4	102,8±6,7	77,9±5,3	5,3±2,8	8,7±0,6
Δ%	7,4	9,2	1,7	-16,1	-16,6
	Холестерин	Калий	Натрий	Мочевина-на	Креатинин
1	5,3±0,4	4,6±0,3	133,5±4,0	5,4±1,3	103±11,3
2	5,8±1,1	4,6±0,2	134,7±7,7	5,2±0,5	115±12,0
Δ%	9,7	0,5	0,8	-2,6	11,7

При анализе показаний СМАД выявлены исходно более высокие значения САД, ДАД, индексов времени САД и ДАД, уровня холестерина и триглицеридов плазмы у больных второй группы, что и определило необходимость комбинированной терапии АГ, хотя набор пациентов производился "методом случайной выборки".

При сравнительном анализе эффективности монотерапии Акрипамидом и комбинированного лечения Акрипамидом и Эналаприлом выявлено статистически незначимое, более выраженное антигипертензивное влияние комбинированного лечения. При этом, на фоне монотерапии Акрипамидом (таблица 6) отмечается более значимое снижение индекса времени САД и ДАД и повышение показателей суточного индекса, хотя исходно, во второй группе суточный индекс САД и ДАД был более низким (5,3 и 8,7%, соответственно). Несколько большее снижение уровня холестерина и контроля калия плазмы было статистически недостоверным и может быть связано с метаболическими эффектами Эналаприла.

Таблица 6. **Динамика показателей СМАД и уровня общего холестерина в группах пациентов получавших монотерапию Акрипамидом (1 группа) и комбинированное лечение - Арипамид + Эналаприл (2 группа), n=30.**

Группа	САД (по Короткову)	ДАД (по Короткову)	ЧСС (казуально) уд/мин	САД (по СМАД)
1	-4,7±0,3	-8,4±1,2	7,3±2,1	-6,1±0,2
2	-8,7±1,4*	-10,0±1,5	-9,0±2,1	-8,4±1,7
	ДАД (по СМАД)	ЧСС (по СМАД)	СИ САД (%)	СИ ДАД (%)
1	-7,8±0,4	1,6±0,1	59,1±4,6	25,8±4,4
2	-10,0±0,9	-7,0±0,9*	13,6±2,5*	9,2±1,0*
	ИБ САД (%)	ИБ ДАД (%)	Холестерин	Калий
1	-18,7±3,4	-39,5±7,5	-0,8±0,03	-2,1±0,2
2	-12,2±0,7*	-23,0±4,8*	-3,4±0,8*	1,6±0,1

*- p<0,05

При оценке эффективности лечения (по 3-х балльной шкале), терапия Акрипамидом была оценена на отлично 2-мя пациентами (6,6 %,1 балл), хорошо - 12 пациентами (40%, 2 балла) и удовлетворительно - 16 пациентами (53,3%, 3 балла). При анализе оценки эффективности лечения установлено, что пациенты первой группы (монотерапия акрипамидом) оценили эффект лечения на 2,0+0,7 балла, а второй - на 2,8+0,6 балла (p<0,05).

Переносимость терапии Акрипамидом все пациенты (100%) оценили на отлично. За время лечения 7 пациентов (в первую неделю приема) отметили возникновение общей слабости, вялости, усталости, которые однозначно нельзя связать с действием Акрипамида.

Результаты второго этапа исследования:

При анализе показателей СМАД по окончании 14 недель терапии различными диуретическими препаратами установлено, что наибольшая среднесуточная доза препарата потребовалась при лечении Индапом (4,4 мг/сутки), а наименьшая - при применении Арифона и Акрипамида (таблица 7).

Препарат	Средняя доза, мг/сут	Исходный уровень САД (мм рт.ст.)	Исходный уровень ДАД (мм рт.ст.)	Достигнутый уровень САД (мм рт.ст.)/Δ	Достигнутый уровень ДАД (мм рт.ст.)/Δ
Акрипамид	3,2±0,4	156,4±8,2	97,0±7,9	145,5±7,9 -6,9±1,3*	89,0±8,6 -8,2±2,2*
Арифон	3,1±0,2	155,1±2,4	94,8±1,3	142,9±2,4 -7,9±2,5*	85,6±1,7 -9,7±2,1*
Индап	4,4±0,6	154,7±2,7	90,4±1,5	147,4±6,3 -4,8±1,2	84,6±4,0 -6,4±2,0*
Индапамид	3,5±0,5	153,3±2,3	91,5±1,7	143,8±2,3 -6,2±1,3*	86,4±3,1 -5,6±1,8*

Гипотиазид	26,7±1,2	156,2±2,1	93,9±1,1	141,7±2,5 -9,3±1,4*	84,6±2,3 -10,0±1,7*
------------	----------	-----------	----------	------------------------	------------------------

*- $p < 0,05$ (по отношению к исходным показателям).

Наибольший процент снижения САД достигнут при терапии Гипотиазидом и Арифеном (-9,3 и -7,9%, соответственно), при этом средняя суточная доза гипотиазида была в 8 раз большей, а различия в эффективности акрипамида и арифона были статистически не достоверными.

По степени снижения диастолического АД наибольший антигипертензивный эффект был достигнут при лечении Гипотиазидом, Арифеном и Акрипамидом, причем, в группе Акрипамида исходный уровень ДАД был наибольшим (таблица 7).

Таким образом, с учетом проведенного исследования можно сделать следующие **выводы:**

1. Акрипамид, по данным суточного мониторирования АД, при использовании в виде монотерапии, в суточной дозе 2,5 мг, оказывает достоверное антигипертензивное влияние, за 14 недель терапии снижая САД на 6,1 % и ДАД на 7,8%, не изменяя ЧСС.
2. Снижение АД на фоне монотерапии Акрипамидом способствует снижению нагрузки давлением (индекса времени САД и ДАД) на 18 и 39,5%, соответственно и вариабельности систолического и диастолического АД.
3. Терапия Акрипамидом способствует восстановлению нормального суточного профиля АД, главным образом, за счет адекватного контроля АД в ночные и утренние часы.
4. При монотерапии Акрипамидом не отмечено негативного изменения биохимических показателей плазмы крови.
5. При комбинированном применении Акрипамида и Эналаприла наблюдается дополнительное снижение уровня общего холестерина крови.
6. При лечении Акрипамидом не отмечено значимых побочных эффектов.
7. При сравнительном анализе антигипертензивной активности различных аналогов индапамида Арифон и Акрипамид в большей степени снижали САД и ДАД.

Литература:

1. Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. *Должны ли измениться взгляды российских врачей на принципы лечения артериальной гипертензии в свете результатов исследования ALLHAT* // Сердце. -2003.-N 1 (7).- С. 44-50.
2. Петров В.И., Недогода С.В., Лопатин Ю.М., Стаценко М.Е., Бакумов П.А., Бабаева А.Р., Куличенко Л.Л., Божко Н.К., Дегтяренко М.В., Сабанов А.В., Цома В.В. *Фармакоэпидемиология антигипертензивных препаратов в Волгоградской области* // Клиническая фармакология и терапия. - 2002. - № 1(11). - С. 62-65.
3. Фармакоэкономика артериальной гипертензии. // Учебное пособие. В.И. Петров, С.В. Недогода, А.В. Сабанов, Волгоград, 2003, 48 С.

Резюме

В статье приведены данные фармакоэпидемиологического мониторинга диуретической терапии в Волгоградской области. Проведено изучение антигипертензивного действия Акрипамида. Представлены данные сравнительного изучения фармакодинамики аналогов индапамида.