

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МОНОТЕРАПИИ АКРИПАМИДОМ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ I-II СТЕПЕНИ

Е.Ю. Туркасова^{1,2}, Е.М. Идрисова¹, Т.Г. Волкова², Е.В. Воробьева², Р.С. Карпов¹

Государственный научно-исследовательский институт кардиологии Томского научного центра СО РАМН¹, Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Сибирский государственный медицинский университет Росздрава², Томск

Клиническая эффективность монотерапии акрипамидом у больных гипертонической болезнью I-II степени

Е.Ю. Туркасова^{1,2}, Е.М. Идрисова¹, Т.Г. Волкова², Е.В. Воробьева², Р.С. Карпов¹

Государственный научно-исследовательский институт кардиологии Томского научного центра СО РАМН¹, Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Сибирский государственный медицинский университет Росздрава², Томск

Цель работы состояла в оценке эффективности монотерапии тиазидоподобным диуретиком индапамидом (Акрипамид, «Акрихин», Россия) по данным суточного мониторирования артериального давления (СМАД) и его влияния на углеводный, липидный обмен, уровень электролитов у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) I-II степени.

30 больным ГБ I-II степени проведено суточное мониторирование АД (СМАД) и офисное измерение АД в исходно и через 3 мес терапии акрипамидом в суточной дозе 2,5 мг. Оценивали влияние на углеводный, липидный обмен и уровень электролитов сыворотки крови.

Через 3 мес монотерапии терапией акрипамидом нормализация клинических цифр АД достигнута в 76,6% случаев. При этом отмечено снижение среднесуточного, среднедневного и средненочного АД, нагрузки давлением и исходно повышенной вариабельности АД в дневные часы. Достоверно уменьшилось количество пациентов с недостаточным ночным снижением САД и ДАД. Не выявлено негативного влияния акрипамида на показатели липидного обмена и уровень электролитов сыворотки крови.

Результаты исследования свидетельствуют об эффективности и удовлетворительной переносимости акрипамида в качестве препарата для монотерапии ГБ I-II степени.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, суточное мониторирование АД, акрипамид.

РФК 2006, 4:

Clinical efficacy of monotherapy with acripamide in patients with arterial hypertension of the 1st–2nd degrees

E.Yu. Tourkassova^{1,2}, T.G. Volkova¹, E.M. Idrisova², E. M. Vorobyeva², R.S. Karpov¹

Institute of Cardiology, Tomsk Research Center, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences¹; the Siberian State Medical University², Tomsk, Russia.

Aim. To assess efficacy of monotherapy with acripamide based upon daily ambulatory arterial pressure (AP) monitoring and its influence on carbohydrate, lipids exchange, level of electrolytes in patients with arterial hypertension.

Methods. Thirty patients with essential hypertension (EH) of the I-st-II-nd degrees were included into the study. They were treated with acripamide 2,5 mg daily during 3 months. Ambulatory AP monitoring and office AP measurements were made before and after the treatment. Influence on carbohydrate, lipids exchanges and level of blood electrolytes were assessed.

Results. Three months acripamide monotherapy resulted in AP normalization in 76.6% of patients. Decrease in 24-hour AP, daytime and nighttime AP, exercise by pressure and baseline AP variability during daytime were noted as well. Number of patients with insufficient night decrease of systolic and diastolic AP was significantly decreased. No negative influence of acripamide on parameters of lipid exchange and blood electrolytes level was revealed.

Conclusion Results of the study demonstrated good efficacy and satisfactory tolerance of monotherapy with acripamide 2,5 mg daily in patients with EH of the I-st -II-nd degrees.

Keywords: arterial hypertension, ambulatory AP monitoring, acripamide

Rational Pharmacother. Card. 2006; 4:

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее часто встречающихся хронических заболеваний, с которым приходится иметь дело врачу общей практики. Так, по данным первого этапа мониторинга эпидемиологической ситуации по АГ в Российской Федерации (РФ) (2003-2004), проведенного в рамках Федеральной целевой программы «Профилактика и лечение АГ в РФ», распространенность АГ среди мужского и женского населения составила 36,5 и 39,5% соответственно [13].

В настоящее время необходимость длительной, по существу пожизненной медикаментозной терапии АГ не вызывает сомнений. У всех больных АГ необхо-

димо добиваться постепенного снижения АД до целевых уровней [23]. Использование монотерапии у пациентов с АГ без сердечно-сосудистых осложнений в качестве стартовой базируется на поиске оптимального для больного препарата, и переход на комбинированную терапию целесообразен в случае отсутствия эффекта от последней.

Среди различных классов антигипертензивных препаратов именно тиазидные и тиазидоподобные диуретики, несомненно, являются препаратами выбора для лечения неосложненных форм АГ, учитывая доказательства их способности улучшать отдаленный прогноз [20]. Среди тиазидных и тиазидоподобных

диуретиков особое место занимает индапамид, который в отличие от других диуретиков этой группы не вызывает существенных нарушений липидного и углеводного обмена. Индапамид тормозит реабсорбцию натрия в проксимальных канальцах и, главное, в кортикальном сегменте дистального канальца нефрона. В терапевтических дозах препарат оказывает умеренное диуретическое действие, которое значительно уступает его сосудорасширяющему эффекту. Предполагаются следующие механизмы вазодилатирующего действия индапамида [2, 5, 12, 20, 25]:

1. Блокада кальциевых каналов.
2. Стимуляция синтеза простагландина I₂ (простацилина), простагландина E₂, обладающих вазодилатирующими свойствами.
3. Агонизм в отношении калиевых каналов.

В настоящее время на фармацевтическом рынке представлено достаточное количество различных препаратов индапамида, и выбор конкретного лекарственного средства врачом во многом определяется наблюдениями и результатами, полученными при лечении больных тем или иным препаратом.

Целью нашего исследования являлась оценка антигипертензивной эффективности монотерапии тиазидоподобным диуретиком индапамидом (Акрипамид, «Акрихин», Россия) по данным суточного мониторирования артериального давления (СМАД) и его влияния на углеводный и липидный обмен, уровень электролитов у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) I-II степени.

Материалы и методы

В исследование были включены 30 больных (5 мужчин, средний возраст - 50,2±10,1 лет и 25 женщин, средний возраст - 51,8±5,65 лет) с ГБ I-II степени и давностью заболевания от 1 года до 10 лет. Демографическая и клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Из исследования исключались пациенты с симптоматической АГ, нестабильной стенокардией и стенокардией напряжения выше I ФК, наличием в анамнезе перенесенного инфаркта миокарда или нарушения мозгового кровообращения в ближайшие 6 мес, ХСН III - IV ФК по NYHA, атриовентрикулярной блокадой II-III ст., нарушением функции печени и почек, сахарным диабетом 1 типа или инсулинозависимой формой сахарного диабета 2 типа, декомпенсацией сахарного диабета 2 типа (глюкоза > 8,5 ммоль/л), онкологическими заболеваниями в анамнезе и с повышенной чувствительностью к индапамиду.

На скрининговом визите у больных собирали полный анамнез, проводили общее клиническое обследование, измерение АД методом Короткова (офис-

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель, n (%)	Акрипамид, n=30
Мужчины	5 (16,6)
Средний возраст мужчин, лет	50,2±10,1
Женщины	25 (83,3)
Средний возраст женщин, лет	51,8±5,6
Средняя длительность АГ, лет	4,8±3,1
Степень АГ	
I	16 (53,3)
II	14 (46,6)
Индекс массы тела > 25	25 (83,3)
Абдоминальное ожирение	18 (60)
Дислипидемия	19 (63,3)
Курение	3 (10)
Семейный анамнез ранних ССЗ	28 (93,3)

ное), подписывалось информированное согласие пациента на участие в исследовании. Пациенты, принимавшие ранее (постоянно или периодически) антигипертензивные препараты, перед включением в исследование проходили «отмывочный период» (wash-out period) в течение 2 нед, затем назначали Акрипамид в суточной дозе 2,5 мг. Через 12 нед оценивали эффективность проводимой антигипертензивной терапии.

Критерием эффективности антигипертензивной терапии при офисном измерении АД считали достижение целевого уровня (АД < 140/90 мм рт. ст.). По данным суточного мониторирования АД (СМАД) в качестве целевого АД при длительной терапии принимали уровень < 140/90 мм рт. ст. для дневных и < 125/75 мм рт. ст. - для ночных часов [22, 24].

В течение периода наблюдения респонденты на 2-й, 4-й, 8-й, 12-й неделе посещали контрольные точки (врачебный осмотр, офисное измерение АД методом Н.С. Короткова). При недостаточном гипотензивном эффекте или его отсутствии на 4-й неделе наблюдения к Акрипамиду добавляли Даприл (лизиноприл, Промед Прага) в суточной дозе 5-10 мг.

Исходно (после «отмывочного периода») и через 12 нед терапии всем пациентам проводили СМАД, выполняли биохимический анализ крови (глюкоза, креатинин, мочевина, натрий, кальций, мочева кислота, липидный спектр крови), регистрировали ЭКГ в 12 стандартных отведениях.

Измерение артериального давления по методу Н.С. Короткова (офисное) проводилось точно выверенным прибором BP AG 1-20 на обеих руках трехкратно с интервалом 5 мин в положении сидя после

15 мин отдыха по стандартной методике [23].

Мониторирование АД в течение 24-26 ч осуществляли портативным аппаратом ВР.005.000 РЭ (Россия), в основе работы которого лежит осциллометрический метод измерения АД. СМАД проводили в амбулаторных условиях: пациенты соблюдали привычный для них образ жизни с исключением чрезмерных физических нагрузок, способных отрицательно влиять на результаты мониторинга [7, 10, 16]. Все моменты жизненной активности больные отражали в заполняемом ими дневнике. При выраженных нарушениях сна, связанных с работой монитора, данные мониторинга не анализировались, а исследование повторяли через 2-3 дня. Качество ночного сна анализировали по степени ночного снижения ЧСС: сон считался полноценным в случае снижения среднего уровня ЧСС ночью на 8-10 % по отношению к среднему уровню [17]. По рекомендации рабочей группы по лабораторному мониторингу в рамках Национальной программы США «High Blood Pressure Education Program», показатели СМАД регистрировали в дневное время (с периодом бодрствования с 7 до 23 ч) каждые 15 мин, в ночное время (с периодом сна с 23 до 7 ч) каждые 30 мин [9].

Анализировали следующие показатели СМАД: средние значения САД, ДАД, пульсовое АД (ПАД), "нагрузка давлением" по индексу времени (ИВ) как процент величин АД выше пороговых значений: 140/90 мм рт. ст. - для дня и 125/75 мм рт. ст. - для ночи и нормированному индексу площади (ИПН) как площадь между кривой 24-часового профиля АД и уровнем пороговых значений АД (тех же, что и для ИВ), за 24 ч, день, ночь.

По данным E. O'Brien и соавт., J. Staessen и соавт. [6, 11], установлены следующие ориентировочные значения временного индекса у здоровых людей (табл. 2).

Вариабельность АД рассчитывали как среднее квадратичное отклонение от средних значений САД и ДАД (день, ночь). Выраженность суточного ритма (СР) АД определяли по степени ночного снижения (СНС) АД, рассчитанного по разнице между средними величинами АД за день и ночь, соотношенного о средними дневными величинами АД (%). На нормальный СР указывали значения СНС АД, равные 10-20% - «dippers». При СНС < 0-9% пациенты классифицировались как «non-dippers» (недостаточное снижение ночного АД), при СНС АД < 0% - как «night-peakers» (устойчивое повышение АД в ночные часы) и СНС АД > 20% - как "over-dippers" (чрезмерное ночное снижение АД) [1, 22].

ПАД за 24 ч рассчитывали как разницу между САД и ДАД (расценивалось как повышенное при ПАД > 53 мм рт. ст.) [16].

Таблица 2. Значения временного индекса у здоровых людей

Временной индекс, %	24ч	день	ночь
САД	<25	<20	<10
ДАД	<25	<15	<10

Величину утреннего подъема АД (ВУП) определяли как разницу между максимальными и минимальными уровнями в период с 4 до 10 ч (в качестве максимальных и минимальных показателей использовали усредненные значения 3 последовательных измерений). Скорость утреннего подъема (СУП) САД и ДАД оценивали по формуле: $СУП = (АД_{\max} - АД_{\min}) / (t АД_{\max} - t АД_{\min})$, где $(АД_{\max} - АД_{\min})$ - утренний подъем АД, а $(t АД_{\max} - t АД_{\min})$ - разница во времени между максимальными и минимальными уровнями АД в утренние часы [16].

Для оценки продолжительности и стабильности антигипертензивного эффекта определяли коэффициент Т/Р (отношение остаточного гипотензивного эффекта к максимальному, в процентах), который рассчитывали как отношение среднего снижения АД в промежутке между 20 и 24 ч после приема препарата к максимальному снижению АД после приема препарата. Величина Т/Р, близкая к 100%, свидетельствует о равномерном снижении АД в течение суток и отсутствии отрицательного влияния препарата на вариабельность АД, подтверждая обоснованность дозы и однократный прием препарата. Коэффициент Т/Р менее 50 % свидетельствует о недостаточном гипотензивном эффекте в конце междозового интервала или чрезмерной гипотонии на пике действия препарата. По рекомендации FDA (США 1988) антигипертензивные препараты, назначаемые 1 раз в сутки, должны иметь Т/Р не менее 50% при выраженном гипотензивном эффекте и не менее 67% при незначительном пиковом эффекте [1].

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США). Данные приведены в виде средних величин \pm среднеквадратичное отклонение ($M \pm SD$). Сравнение показателей в зависимых выборках исходно и на фоне терапии проводили с помощью t-критерия Стьюдента. Проверку на нормальность распределения проводили по методу Колмогорова-Смирнова. Анализ зависимостей изучали с помощью линейного регрессионного анализа с вычислением коэффициента корреляции Пирсона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждения

Из 30 пациентов, включенных в исследование, 3 пациента выбыли из него в связи с развитием побоч-

ных эффектов или нежелательных явлений на фоне приема Акрипамида: аллергическая реакция в виде кожной сыпи и зуда – 1 человек, тошнота – 1 человек, повышение уровня глюкозы крови до 8,29 ммоль/л – 1 человек. Все побочные эффекты и нежелательные явления полностью исчезли в течение 7-10 дней после отмены препарата. После 4 нед монотерапии 4 больным с недостаточным гипотензивным эффектом был добавлен Даприл в дозе 10 мг в сут (больные, получавшие комбинированную терапию, исключены из статистического анализа).

При анализе антигипертензивной эффективности терапии Акрипамидом в дозе 2,5 мг было выявлено, что через 12 нед терапии произошло достоверное снижение АД (офисное) с $147,2 \pm 8,7/92,5 \pm 5,2$ до $122,3 \pm 5,9/77,0 \pm 3,2$ мм рт. ст. (Δ АД (офисное) = $-24,8 \pm 8,1/15,4 \pm 5,0$; $p < 0,001$)

Динамика снижения АД (офисное) в течение всего периода наблюдения представлена на рис. 1. Необходимо отметить, что достоверное нарастание антигипертензивного эффекта на фоне монотерапии Акрипамидом наблюдалось в течение первых 4 нед приема препарата ($p < 0,001$).

При анализе исходных показателей СМАД в целом по группе ($n=23$) было выявлено повышение следующих показателей, отражающих прессорную нагрузку АД: средние значения САД, ДАД, ИВ и ИПН за сутки, день и ночь, а также недостаточное ночное снижение САД и повышение величины утреннего подъема ДАД, тогда как среднегрупповая вариабельность АД, ПАД, величина утреннего подъема САД и степень ночного снижения ДАД были в пределах нормальных значений (табл. 3).

Уровни среднесуточных САД и ДАД при СМАД в исходе и через 12 нед терапии сопоставимо отражали результаты «офисного» измерения АД ($r=0,76$;

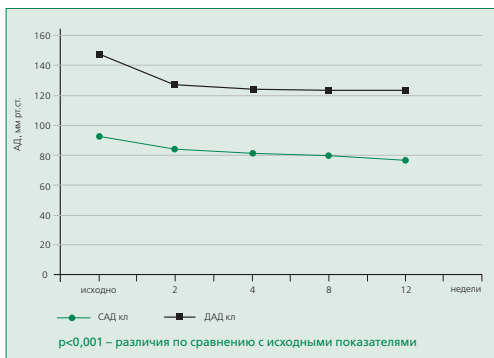


Рис. 1. Динамика АД (офисное) у 23 пациентов с гипертонической болезнью при монотерапии Акрипамидом в дозе 2,5 мг/сут.

$p < 0,01/r=0,81$; $p < 0,01$ и $r=0,60$; $p < 0,01/r=0,55$; $p < 0,01$ соответственно).

При индивидуальном анализе величина ПАД превышала норму у 39,1% ($n=9$) больных. Повышенная вариабельность САД выявлена у 30,4% ($n=7$) больных в дневные и ночные часы, ДАД - у 21,7% ($n=5$) больных в ночные часы. Величина утреннего подъема САД, превышающая нормальные значения, была выявлена у 21,7% ($n=5$), а ДАД - у 47,8% ($n=11$) больных.

На основании оценки СНС САД выделяли исходно следующие группы больных: «dippers» – 34,8% ($n=8$), «non-dippers» – 43,5% ($n=10$), «over-dippers» – 4,3% ($n=1$), «night-peakers» – 17,4% ($n=4$). Согласно показателям СНС ДАД выделяли исходно следующие группы: «dippers» – 30,4% ($n=7$), «non-dippers» – 47,8% ($n=11$), «over-dippers» – 17,4% ($n=4$), «night-peakers» – 4,3% ($n=1$).

По данным СМАД, на фоне терапии Акрипамидом выявлено достоверное снижение САД, ДАД в течение 24 ч, в равной степени выраженное в дневное и ночное время. САД (24) снизилось с $143,7 \pm 10,2$ до $121,2 \pm 7,2$ мм рт. ст. (Δ САД (24) = $-22,6 \pm 11,4$ мм рт. ст.; $p < 0,001$), ДАД (24) – с $92,7 \pm 7,1$ до $76,8 \pm 5,75$ мм рт. ст. (Δ ДАД (24) = $-15,8 \pm 6,8$ мм рт. ст.; $p < 0,001$). При этом согласно результатам корреляционного анализа, степень снижения САД и ДАД непосредственно зависела от их исходного уровня ($r=0,81$, $p < 0,01$ – для САД, $r=0,75$, $p < 0,01$ – для ДАД). Также от исходного уровня АД зависела степень снижения САД и ДАД в дневное ($r=0,62$, $p < 0,01$ – для САД; $r=0,62$, $p < 0,01$ – для ДАД) и особенно в ночное время ($r=0,87$, $p < 0,01$ – для САД, $r=0,81$; $p < 0,01$ – для ДАД). Порога гипотонии не достиг ни один больной данной группы. Целевой уровень АД в дневные часы был достигнут у 87% ($n=20$) пациентов, в ночные часы – у 73,9% ($n=17$), за 24 ч – у 96% ($n=22$) больных.

Показатели «нагрузки давлением» по ИВ и ИНП статистически достоверно уменьшились для САД и ДАД за сутки, дневное и ночное время (см. табл. 3).

Нормализация ИВ САД (24) произошла у 65,2% ($n=15$), ИВ САД (д) – у 56,5% ($n=13$), ИВ САД (н) – у 56,5% ($n=13$), нормализация ИВ ДАД (24) отмена у 47,8% ($n=11$), ИВ ДАД в дневные и ночные часы у 34,8% ($n=8$) и 39,1% ($n=9$) больных соответственно.

Терапия Акрипамидом в целом по группе не изменяла исходно нормальную вариабельность АД в дневное и ночное время. У пациентов, имевших исходно повышенную вариабельность САД днем, этот показатель нормализовался. Снижение повышенной вариабельности ДАД в ночное время не было статистически достоверным. Нормализация САД в ночной период отмечена у 85,7% пациентов, имевших ис-

ходно повышенную вариабельность в это время. Доказано, что повышенная вариабельность АД является независимым фактором риска поражения органов-мишеней [3]. Для величины и скорости утреннего подъема АД достоверной динамики показателей на фоне терапии не отмечено.

Недостаточная СНС АД и ночная гипертония у больных АГ являются неблагоприятным прогностическим фактором независимо от уровня АД в ночные часы и ассоциируются с увеличением индекса массы миокарда левого желудочка и ранним атеросклеротическим поражением экстракраниальной части сонных артерий по сравнению с пациентами с неустойчивым суточным ритмом или нормальным снижением АД во время сна [16, 4, 8]. При этом установлено, что именно отсутствие ночного снижения АД является причиной поражения органов-мишеней, а не наоборот [3]. В целом средние по группе СНС САД и ДАД исходно составляли $7,6 \pm 8,4$ и $11,5 \pm 8,6$ соответственно и на фоне терапии достоверно увеличивались (см. табл. 3), что согласуется с данными других авторов [12].

В целом по группе после 12 нед терапии Акрипамидом отмечалось улучшение циркадных ритмов АД (рис. 2). Увеличилось число пациентов с нормальным ночным снижением САД с 34,8 (n=8) до 65,2% (n=15) [$p=0,9328$] и ДАД с 30,4 (n=7) до 47,8% (n=11) [$p=0,7565$]. Уменьшилось количество пациентов с недостаточным ночным снижением САД с 43,5 (n=10) до 21,7% (n=5) [$p=0,00220$] и ДАД с 47,8 (n=11) до 17,4% (n=4) [$p=0,0022$]. На фоне терапии Акрипамидом не изменилось число пациентов с чрезмерным ночным падением САД

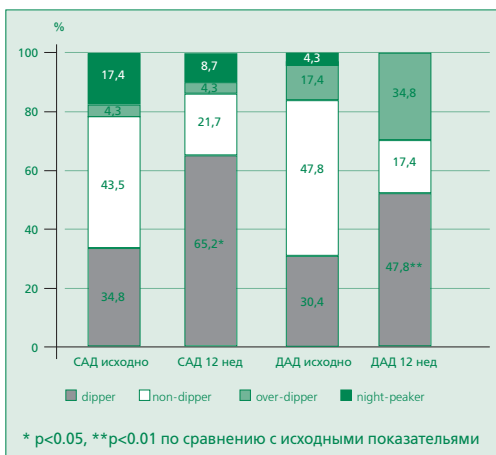


Рис. 2. Влияние 12 недельной терапии Акрипамидом на циркадный ритм САД и ДАД по данным СМАД у больных гипертонической болезнью I-II степени

Таблица 3. Динамика показателей АД (по методу Н.С. Короткова) и СМАД на фоне 12 нед терапии Акрипамидом у больных ГБ, (n=23, M±SD)

Показатель	До лечения	После лечения	Дельта (Δ)
САД ср «офисное», мм рт. ст.	147,2±8,7	122,3±5,9***	-24,8±8,1
САД ср.(24), мм рт. ст.	143,7±10,2	121,2±7,2***	-22,6±11,4
САД ср.(д), мм рт. ст.	149,5±8,9	128,5±7,1***	-21,0±9,0
САД ср. (н), мм рт. ст.	138,0±15,4	113,9±9,9***	-24,1±16,9
ИВ САД (24), %	74,85±23,5	17,45±22,6***	-57,4±22,3
ИВ САД (д), %	73,3±18,7	17,3±18,9***	-56±21,6
ИВ САД (н), %	76,4±28,4	17,6±26,3***	-58,7±37,9
ВАР САД (д), мм рт. ст.	12,9±3,6	10,3±2,1**	-2,5±4,1
ВАР САД (н), мм рт. ст.	11,7±3,9	10,3±3,8	-1,4±5,5
СНС САД, %	7,6±8,4	11,4±7,0*	+3,7±10,4
ИПН САД (24), мм рт. ст.	12,6±7,1	1,5±1,7***	-11,1±6,7
ИПН САД (д), мм рт. ст.	11,6±7,0	1,2±1,9***	-10,3±6,5
ИПН САД (н), мм рт. ст.	14,7±11,2	2±3,2***	-12,5±10,6
ДАД ср «офисное», мм рт. ст.	92,5±5,2	77,0±3,2***	-15,4±5,0
ДАД ср. (24), мм рт. ст.	92,7±7,1	76,8±5,75***	-15,8±6,8
ДАД ср. (д), мм рт. ст.	98,3±6,9	83,5±5,2***	-14,8±5,7
ДАД ср. (н), мм рт. ст.	87,0±9,6	76,8±4,9***	-16,9±9,9
ИВ ДАД (24), %	81,2±20,8	25,2±23,1***	-56±20,6
ИВ ДАД (д), %	79,0±16,3	25,1±19,9***	-53,9±18,5
ИВ ДАД (н), %	83,4±25,2	25,2±26,2***	-58,1±32,9
ВАР ДАД (д), мм рт. ст.	9,3±2,5	8,9±2,3	-0,4±2,0
ВАР ДАД (н), мм рт. ст.	9,4±3,9	8,6±3,4	-0,8±4,8
СНС ДАД, %	11,5±8,6	15,9±7,1*	+4,4±9,1
ИПН ДАД (24), мм рт. ст.	10,7±5,0	1,5±4,1***	-9,2±4,7
ИПН ДАД (д), мм рт. ст.	9,6±5,8	1,4±1,4***	-8,3±5,4
ИПН ДАД (н), мм рт. ст.	12,8±6,8	1,8±2,4***	-11±6,5
ПАД (24), мм рт. ст.	50,9±9,2	44,6±5,9**	-6,4±9,35
ПАД (д), мм рт. ст.	51,2±9,3	45±5,9**	-6,2±9,0
ПАД (н), мм рт. ст.	51±10,0	43,7±7,9**	-1,7±11,7
ВУП САД, мм рт. ст.	46,9±16,4	45,2±18,3	-1,7±19,5
ВУП ДАД, мм рт. ст.	38,1±14,5	36,2±13,5	-1,9±13,5
СУП САД, мм рт. ст.	7,6±18,0	9,1±23,0	+1,47±27,7
СУП ДАД, мм рт. ст.	-1,8±36,7	0,7±34,8	+2,5±49,0
ЧСС (24), уд/мин	72,7±6,9	70,6±6,8	-2,0±7,2
ЧСС (д), уд/мин	75,8±7,3	73,1±7,9	-2,7±7,3
ЧСС (н), уд/мин	62,7±6,2	60,6±6,2	-2,0±7,5

Примечание: ВАР – вариабельность, ИВ – индекс времени, СНС – степень ночного снижения, ИПН – нормированный индекс площади, СУП – скорость утреннего подъема, ВУП – время утреннего подъема.

*** $p < 0,001$, ** $p < 0,01$, * $p < 0,05$ – достоверные различия по сравнению с исходными показателями

Таблица 4. Динамика биохимических показателей на фоне 12 недель терапии Акрипамидом у больных ГБ, (n=23, M±SD)

Показатель	Исходно	Через 12 нед	Дельта (Δ)
Глюкоза, ммоль/л	5,68±0,7	5,69±0,8	0,01±0,8
Креатинин, мкмоль/л	87,61±14,0	84,92±12,7	-2,7±17,3
Мочевина, ммоль/л	6,24±1,0	6,31±1,6	0,07±1,5
Калий, ммоль/л	4,76±0,3	4,58±0,3**	-0,18±0,2
Кальций, ммоль/л	2,47±0,1	2,44±0,1	-0,03±0,2
Натрий, ммоль/л	144,66±4,2	138,90±30,1	-5,8±31,1
Холестерин, ммоль/л	6,45±0,8	6,55±0,7	0,09±0,8
ТГ, ммоль/л	2,33±2,1	2,18±0,9	-0,15±1,6
ЛПНП, ммоль/л	4,20±0,62	4,22±0,6	0,02±0,7
ЛПВП, ммоль/л	1,27±0,4	1,33±0,4	0,06±0,2
Индекс атерогенности	3,87±2,4	3,40±0,9	-0,47±2,2
Мочевая кислота, муж., мкм/л	354,04±45,3	424,9±118,8**	70,9±82,1
Мочевая кислота, жен., мкм/л	297,5±69,8	360,2±85,8**	62,7±77,8

** p<0,01 – по сравнению с исходными показателями

[p=0,0015], группа «over-dippers» по ДАД увеличилась с 17,4 (n=4) до 34,8% (n=8) [p=0,3064]. Сократилось число пациентов с ночной гипертензией по САД с 17,4 (n=4) до 8,7% (n=2) [p=0,1584]. Пациентов с циркадным профилем «night-peakers» по ДАД не выявлялось после 12 нед терапии Акрипамидом.

Через 12 нед терапии Акрипамидом коэффициент Т/Р для САД составил 85±17,7%, для ДАД – 82,4±17,4%, что свидетельствует о способности препарата при однократном приеме контролировать АД в течение суток.

Уровни глюкозы, креатинина, мочевины, калия, натрия, холестерина, ТГ, ЛПНП, ЛПВП, индекса атерогенности на фоне 3-месячного приема Акрипамида не изменились (табл. 4). Среднее значение уровня калия сыворотки крови в группе достоверно снизилось (с 4,76±0,3 до 4,58±0,3 ммоль/л., p<0,01), но

осталось в пределах нормы (3.4-5.3 ммоль/л). Уровень мочевой кислоты у мужчин через 12 нед терапии достоверно повысился (с 354,04±45,3 до 424,9±118,8 мкм/л, p<0,01) и стал превышать нормальные значения на 0,2% (202,3 - 416,5 мкм/л). У женщин зарегистрирована аналогичная тенденция (повышение с 297,5±69,8 до 360,2±85,8 мкм/л, p<0,01), превышение нормальных значений (142,8 - 339,2 мкм/л) составило 0,6%.

Таким образом, 85,2% лечившихся больных гипертонической болезнью I-II степени ответили на монотерапию Акрипамидом, которая обеспечивала стабильный и равномерный гипотензивный эффект в течение 24 ч, оказывала многоплановое корректирующее влияние на суточный профиль АД, достоверно снижала среднесуточный уровень САД и ДАД, нагрузку давлением, не изменяла исходно нормальную и нормализовала повышенную вариабельность АД, что согласуется с данными других исследований [12, 14, 18]. В нашем исследовании не выявлено негативного влияния Акрипамида на показатели липидного обмена и уровень электролитов сыворотки крови, хотя средний уровень калия в группе на фоне 12 нед терапии достоверно снизился на 3,8%, но показатель остался в пределах нормальных значений, аналогичная тенденция наблюдалась и в других исследованиях [19, 15]. Повышения уровня глюкозы крови в среднем по группе не отмечалось, что соответствует с ранее опубликованным данным [12, 14, 18, 19, 15], однако в ходе данного исследования у одного пациента с исходно нормальным уровнем данного показателя было зафиксировано его повышение (до 8,29 ммоль/л), что потребовало отмены препарата. На фоне 12-недельной терапии Акрипамидом достоверно повысился уровень мочевой кислоты в крови как у мужчин, так и у женщин, при этом имела место бессимптомная гиперурикемия, а показатели не превысили уровня, требующего отмены препарата (10 мг/дл) [17, 21]. Переносимость терапии Акрипамидом была хорошей (у 90% больных гипертонической болезнью нежелательные явления не отмечались).

Литература

- Информационно-статистический сборник. Результаты первого этапа мониторингования эпидемиологической ситуации по артериальной гипертензии в Российской Федерации (2003-2004 гг.) проведенного в рамках федеральной целевой программы «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации». М. 2005:144.
- Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Шатунова И.М. и др. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики как краеугольный камень современной антигипертензивной терапии. Российский кардиологический журнал 2004;4:5-13.
- Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Фармакотерапия гипертонической болезни. Часть II. Диуретики как антигипертензивные препараты. РМЖ. 1998; 6:15:1228-1237.
- Materson B.J., Epstein M. Thiazide diuretics and derivatives - In: F. Messerli (ed.) Cardiovascular drug therapy. 2th edition. Philadelphia, 1996. 412-420
- Ames R.P. Knrisky L. Indapamide: Does it differs from low-dose thiazides? - In: F. Messerli (ed.) Cardiovascular drug therapy. 2th. edition. Philadelphia. 1996. 420-434.
- Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. М. 1999: 237.
- Ольбинская Л.И., Мартынов А.И., Хапаев Б.А. Мониторирование артериального давления в кардиологии. М. Русский врач 1998: 99.
- O'Brien E. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure in men and women aged 17 to 80 years: The Allied Irish Bank Study. E. O'Brien, J. Murhy, A. Tyndall et al. J. Hypertens. 1991; 9: 355-360.
- Staessen J.A. Reference values for ambulatory blood pressure: a meta-analysis. J. Staessen, R. Fagard, P. P. Lijnen et al. J. Hypertens. 1990; 8 Suppl: S67 - S69.
- Staessen J.A. Ambulatory blood pressure and blood pressure measured at home: progress report on a population study. J. Staessen, R. Fagard, P. Lijnen et al. J. Cardiovasc. Pharmacol. 1994; (Suppl 5): S5 - S11.
- 1999 Guideliness of the management of mild hypertension: Memorandum from the World Health Organization/International Society of Hypertension Meeting Guidelines Subcommittee. J Hypertens 1999; 17: 151-83
- Ратова Л.Г., Дмитриев В.В., Толпыгина С.Н., Чазова И.Е. Суточное мониторирование артериального давления в клинической практике. Consilium, приложение "Артериальная гипертензия" 2001; 3-14.
- Погоза А.Н., Никольский В.П., Ощепкова Е.В. и др. Суточное мониторирование артериального давления (Методические вопросы). Под ред. Арабидзе Г.Г. и Атькова О.Ю. Москва 1997.
- O'Brien E. Defining normal ambulatory blood pressure / E. O'Brien, N. Atkins, K. O'Malley. Am J Hypertens. 1993; 6: 201-206.
- Staessen JA Special feature: what is a normal blood pressure in ambulatory monitoring? J.A. Staessen, L. Bieniaszewski, E. O'Brien et al. Nephrol Dial Transplant. 1996; 11: 241-245.
- Fratolla A. Prognostic value of 24-hour pressure variability / A. Fratolla, G. Parati, C. Cuspidi et al. J Hypertens. 1993; 11: 1133-1140.
- Kannel W. Potency of vascular risk factors as the basis for antihypertensive therapy. Framingham study. W. Kannel. Europ. Heart J. 1992; 13: 34-42.
- Somers V. Autonomic and hemodynamic responses during sleep in normal and sleep-apneic humans. / V. Somers, M. Dyken, A. Mark et al. J Hypertens. 1992; 10: 4.
- Амиров Н.Б., Галимзянова Л.А., Ослопова Ю.В. и др. Опыт применения тиазидоподобного диуретика индапамида (Акрипамид) в лечении больных артериальной гипертензией. Вестник МКДЦ 2004;3:1:17-22.
- Мангутов Д.А., Свириев Ю.В., Конради А.О. и др. Динамика показателей суточного мониторирования артериального давления и центральной гемодинамики на фоне терапии Акрипамидом у больных гипертонической болезнью. http://www/akrihin.ru/doctors/info_12.asp
- Петров В.И., Бакумов П.А. Фармакодинамика «Акрипамид» у больных артериальной гипертензией 1-2 степени. http://www/akrihin.ru/doctors/info_10.asp
- Петров В.И., Лопатин Ю.М., Негода С.В. и др. Генерики индапамида: влияние на показатели суточного профиля АД, электролиты и соотношение стоимость/эффективность лечения у больных гипертонической болезнью. Артериальная гипертензия 2001;7:1: 37-43.
- Негода С.В., Марченко И.В., Чаляби Т.А. и др. Влияние различных генериков индапамида на суррогатные точки при лечении артериальной гипертензии у лиц пожилого возраста. Кардиология 2005;6:27-30.
- Остроумова О.Д., Бондарец О.В. Пауков., С.В. Диуретики в лечении артериальной гипертензии: мифы и реальность. Клиническая фармакология и терапия 2006;15:1:69-72.
- Преображенский Д.В., Шатуновой И.М., Маренич А.В. и др. Диуретики в современной терапии артериальной гипертензии: какой препарат выбрать? Артериальная гипертензия 2005;11:3:154-159.