

ВЛИЯНИЕ УТРЕННЕГО И ВЕЧЕРНЕГО НАЗНАЧЕНИЯ РАМИПРИЛА НА СУТОЧНЫЙ ПРОФИЛЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

В.М. Горбунов*, Е.Ю. Федорова, А.Д. Деев, Е.В. Платонова, О.Ю. Исайкина

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий, 101990 Москва, Петроверигский пер., 10

Влияние утреннего и вечернего назначения рамиприла на суточный профиль артериального давления у больных артериальной гипертонией

В.М. Горбунов*, Е.Ю. Федорова, А.Д. Деев, Е.В. Платонова, О.Ю. Исайкина

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий, 101990 Москва, Петроверигский пер., 10

Цель. Сравнить антигипертензивный эффект монотерапии рамиприлом при утреннем и вечернем приеме препарата.

Материал и методы. Проведено открытое рандомизированное перекрестное исследование с участием 22 больных (10 мужчин, 12 женщин; в возрасте $62,1 \pm 1,9$ лет) артериальной гипертонией 1-2-й степени. Пациенты рандомизированы в 2 группы в зависимости от времени приема препарата (утро или вечер). Применялось суточное мониторирование артериального давления (СМАД). Больные обеих групп были сопоставимы по основным клинико-демографическим характеристикам и исходным параметрам СМАД. Для анализа результатов СМАД наряду со стандартными методами использовали вычисление амплитудных и фазных характеристик суточного профиля артериального давления (АД). Продолжительность лечения составила 3 недели, коррекция дозы препарата производилась через 1,5 недели; средняя доза рамиприла при утреннем приеме составила 6,1 мг, при вечернем – 5,0 мг.

Результаты. Полностью закончили исследование 20 больных. Среднесуточные величины систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) исходно составили $141,5 \pm 1,6/85,3 \pm 1,1$ мм рт. ст. После курса вечернего приема препарата – $132,6 \pm 1,6/79,8 \pm 1,1$ мм рт. ст. ($p < 0,001$), а после курса утреннего приема – $131,8 \pm 1,6/79,2 \pm 1,1$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). Вечерний прием рамиприла приводил к достоверному улучшению показателей суточного ритма АД. Степень ночного снижения САД/ДАД увеличилась с $7,7 \pm 1,2/11,5 \pm 1,3\%$ до $12,5 \pm 1,2/19,1 \pm 1,3\%$ ($p < 0,01$). Утреннее назначение препарата не оказывало достоверного влияния на этот показатель. При приеме рамиприла не отмечено клинически значимой гипотонии, в том числе в ночное время.

Заключение. Вечерний прием рамиприла эффективен, безопасен и может быть рекомендован, прежде всего, пациентам с недостаточным ночным снижением АД (non dipper).

Ключевые слова: артериальная гипертония, рамиприл, хронотерапия, анализ Фурье, non-дипперы.

РФК 2009;1:28-32

Effect of morning and evening ramipril taking on ambulatory blood pressure profile in patients with arterial hypertension

V.M. Gorbunov*, E.J. Fedorova, A.D. Deev, E.V. Platonova, O.J. Isaikina

State Research Center for Preventive Medicine of Rosmedtechnology, Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Aim. To compare antihypertensive effect of ramipril monotherapy at morning and evening taking.

Material and methods. 22 patients (10 men, 12 women; aged $62,1 \pm 1,9$ y.o.) with arterial hypertension of 1-2 stage were involved into the open randomized crossover study. Patients were randomized into 2 groups depending on ramipril taking time (morning or evening). Ambulatory blood pressure (BP) monitoring (ABPM) was performed. Patients of both groups were comparable in basic clinical characteristics and initial ABPM indices. Analysis of peak and phase characteristics of 24 hour BP profile was used as well as standard evaluation. Treatment duration was 3 weeks. Ramipril dose titration was made in 1,5 weeks. The average daily dose of ramipril was 6,1 mg in the morning taking, and 5,0 mg in the evening taking.

Results. 20 patients finished study completely. 24 hour initial level of systolic (SBP) and diastolic BP (DBP) was $141,5 \pm 1,6/85,3 \pm 1,1$ mm Hg. After ramipril monotherapy with evening taking BP reduced to $132,6 \pm 1,6/79,8 \pm 1,1$ mm Hg ($p < 0,001$) and with morning taking – to $131,8 \pm 1,6/79,2 \pm 1,1$ mm Hg ($p < 0,001$). Evening ramipril taking led to significant improvement of 24 hour BP profile. Night SBP/DBP reduction became deeper from $7,7 \pm 1,2/11,5 \pm 1,3\%$ to $12,5 \pm 1,2/19,1 \pm 1,3\%$ ($p < 0,01$). Morning taking did not have significant influence on these indices. Ramipril did not result in clinically significant hypotension including night one.

Conclusion. Evening ramipril taking is effective and safe. It can be recommended to patients with insufficient night BP dipping (non dippers).

Key words: arterial hypertension, ramipril, chronotherapy, Fourier transformation, non-dippers.

Rational Pharmacother. Card. 2009;1:28-32

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): vgorbunov@gnicpm.ru

Артериальная гипертония (АГ) по-прежнему остается одной из ведущих проблем современной кардиологии. Это обусловлено широкой распространенностью данного заболевания и его ролью в развитии атеросклероза, ишемической болезни сердца (ИБС), сердечной недостаточности и сосудистых поражений головного мозга. В последнее время отмечается определенный прогресс в терапии АГ, обусловленный внедрением в клиническую практику новых поколений антигипертензивных препаратов.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) являются одной из наиболее популярных групп препаратов, что объясняется широким спек-

тром показаний к их применению. В настоящее время чаще используют пролонгированные ИАПФ, которые можно назначать один раз в день. Одним из таких препаратов является рамиприл.

Широкий спектр благоприятных эффектов препарата обусловил использование его во многих крупных многоцентровых исследованиях: CARE, RACE, AASK, REIN. [1-4]. В исследовании HOPE в течение около 5 лет изучалась эффективность препарата в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у 9 297 пациентов старше 55 лет из группы высокого риска, который был обусловлен наличием ИБС, цереброваскулярных заболеваний, поражения периферических артерий или

сахарного диабета и еще, по крайней мере, одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Терапия рамиприлом привела к достоверному снижению относительного риска инфаркта миокарда, инсульта и внезапной смерти в сравнении с группой, получавшей плацебо, что позволило досрочно завершить исследование. Уникальной особенностью данного исследования было назначение препарата вечером (в 21 час), что расширяет возможности использования препарата в лечении АГ [5].

В то же время, влияние рамиприла на показатели суточного профиля АД в исследовании HOPE специально не изучалось. Также в этом исследовании АГ имела только у половины пациентов, поэтому среднее снижение офисного АД при лечении рамиприлом было небольшим (на 3/2 мм рт. ст.).

Целью одного из фрагментов исследования HOPE, включавшего 38 больных с атеросклерозом периферических сосудов, было изучение эффекта вечернего приема рамиприла на суточный профиль АД [6]. Было показано увеличение степени ночного снижения артериального давления (СНС АД) на фоне приема препарата. Однако данное исследование также имело некоторые ограничения: небольшое число участников со специфическим сопутствующим заболеванием, отсутствие сравнения с эффектом утреннего приема препарата.

Таким образом, влияние вечернего приема рамиприла на различные показатели суточного профиля АД нуждается в дальнейшем изучении.

Цель настоящего исследования – подробное изучение влияния рамиприла на суточный профиль АД при назначении препарата в разное время суток.

Материал и методы

Представленные данные являются фрагментом комплексного исследования, посвященного различным аспектам хронотерапии АГ, которое проводится в настоящее время в ФГУ ГНИЦ ПМ.

Было выполнено открытое сравнительное рандомизированное перекрестное исследование с участием 22 больных (10 мужчин, 12 женщин; средний возраст $62,1 \pm 1,9$ года). Рандомизация проводилась методом случайных чисел.

Критерии включения:

1. Возраст больных от 30 до 70 лет.
2. АГ 1-й и 2-й степени.
3. Стабильная АГ, верифицированная с помощью СМАД (усредненные дневные величины САД ≥ 135 мм рт. ст. и /или ДАД ≥ 85 мм рт. ст.).
4. Наличие информированного согласия пациента.

Критерии исключения:

1. АГ 3-й ст.
2. Чрезмерно высокий уровень АД по данным

СМАД (усредненные дневные величины САД > 170 мм рт.ст. и /или ДАД > 110 мм рт. ст.).

2. Противопоказания к приему изучаемого препарата.

3. Плохая приверженность к лечению; необычный режим дня, затрудняющий анализ суточного профиля А.

4. Симптоматическая АГ.

5. Серьезные нарушения ритма.

6. Наличие сопутствующих серьезных заболеваний, требующих постоянной медикаментозной терапии.

Перед включением в исследование всем участникам на две недели были отменены антигипертензивные препараты. По окончании «отмывочного» периода проводилось исходное СМАД, на основании результатов которого делался вывод о возможности включения пациента. Затем каждый пациент получал рамиприл (Хартил, Egis) в дозе 5-10 мг в сутки. Пациенты были рандомизированы в две группы в зависимости от времени приема препарата (группа 1 – 9.00 часов; группа 2 – 21.00 час). Продолжительность лечения составила 3 недели. После 1,5 недель терапии при недостаточном антигипертензивном эффекте по данным клинических измерений АД на контрольном осмотре доза препарата увеличивалась. В конце первого периода лечения осуществлялось контрольное СМАД.

По окончании первого периода лечения в течение 2-х недель проводился второй контрольный период (с отменой препарата), после чего прием рамиприла назначался в другое время суток. Период лечения был аналогичен первому и продолжался также 3 недели.

СМАД проводили с помощью портативной системы регистрации АД (модели 90207 и 90217, Spacelabs Medical, США), запрограммированной на измерение уровня АД в дневное время (7.00 – 23.00) каждые 15 мин., в ночное время (23.00 – 7.00) – каждые 30 мин.

У всех пациентов трижды выполнялось СМАД: перед началом терапии и в конце каждого периода активного лечения. В дни проведения СМАД пациенты вели дневник, который использовался для уточненного анализа характеристик суточного профиля АД, в частности СНС АД.

Анализ данных проводился в два этапа. На первом этапе выполнен предварительный анализ результатов СМАД. На втором этапе – обобщение результатов.

Для предварительного анализа результатов СМАД использовались специальные программные пакеты (ABPM-FIT и CV-SORT), обеспечивающие вычисление характеристик суточного профиля АД и ряд других функций, в т.ч. преобразование Фурье с использованием до 6 гармоник – 24-часовой, 12-часовой, 8-часовой и т.д. [7]. Анализ показателей СМАД, в свою очередь, состоял из трех этапов: 1) линейный анализ (вычисление средних, максимальных, минимальных величин, СНС АД; 2) анализ суточного ритма (вычисле-

ние различных характеристик сглаженной кривой суточного профиля АД, в том числе показателя процента ритма – «ритмический анализ»); 3) анализ амплитудных и фазных характеристик.

Рассматривались следующие основные показатели СМАД:

1. Усредненные характеристики профиля АД в различные периоды суток.

2. Показатели суточного ритма: СНС АД (%), а также амплитудные и фазные характеристики суточного профиля АД [месор (константа в уравнении гармонической функции, близкая по смыслу среднему уровню АД), амплитуды, акрофазы (время условного максимума функции) и их достоверность]. Дополнительно рассчитывался специальный показатель «процент ритма», показывающий, насколько хорошо модель анализа Фурье описывает вариабельность данных [7].

3. Характеристики АД в утренние часы (средний уровень АД и величина подъема АД с 06.00 до 08.00).

4. Максимальные и минимальные величины АД в различные периоды суток.

Для обобщения результатов осуществлялся дисперсионный анализ с использованием процедуры GLM системы SAS [8]. Применялись стандартные статистические методы: вычисление средних, стандартных ошибок ($M \pm m$). Достоверность различий оценивалась с помощью Т-критерия Стьюдента.

Результаты

Полностью закончили исследование 20 больных, среди которых было 8 мужчин и 12 женщин (средний возраст составил $62,1 \pm 1,9$ года, продолжительность АГ – $8,5 \pm 2,0$ лет). Двое пациентов выбыли в связи с появлением побочного действия препарата (сухой кашель и петехиальные зудящие высыпания на коже). Средняя доза рамиприла для утреннего приема составила 6,1 мг, для вечернего 5,0 мг в сутки.

В табл. 1 представлена сравнительная характери-

Таблица 1. Исходные характеристики двух групп больных ($M \pm m$)

Показатель	Группа 1 (n=11)	Группа 2 (n=9)
Возраст, лет	$62,9 \pm 2,8$	$61,1 \pm 2,5$
Пол (м/ж)	5/6	3/6
ИМТ, кг/м ²	$27,6 \pm 0,8$	$30,2 \pm 1,8$
Курение, %	22,2	18,2
САД сутки, мм рт.ст.	$138,6 \pm 2,8$	$138,0 \pm 3,1$
ДАД сутки, мм рт.ст.	$82,8 \pm 2,2$	$81,5 \pm 2,5$
ЧСС сутки, уд/мин	$69,0 \pm 1,5$	$69,8 \pm 2,0$
САД день, мм рт.ст.	$147,1 \pm 4,5$	$144,5 \pm 4,2$
ДАД день, мм рт.ст.	$89,9 \pm 3,1$	$88,4 \pm 3,4$
ЧСС день, уд/мин	$77,4 \pm 2,5$	$77,0 \pm 3,3$
САД кл, мм рт.ст.	$149,0 \pm 4,1$	$147,1 \pm 2,9$
ДАД кл, мм рт.ст.	$95,7 \pm 2,5$	$90,3 \pm 2,9$

кл – клиническое АД

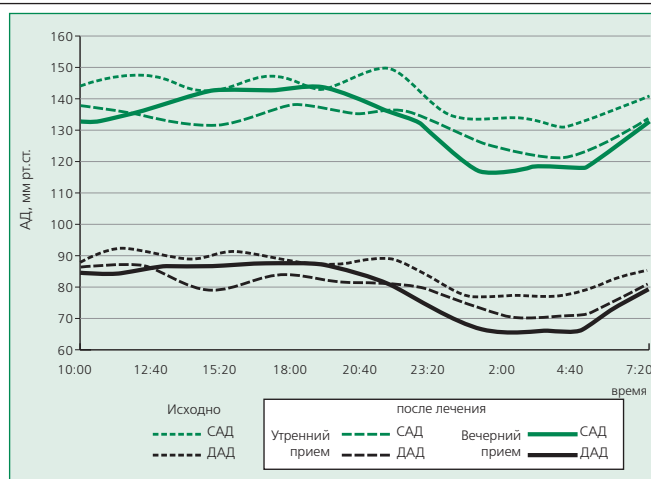


Рисунок 1. Суточный профиль АД при разных режимах назначения рамиприла (анализ Фурье)

стика двух групп пациентов (начавших исследование с утреннего либо с вечернего приема препарата). Обе группы были сопоставимы по основным исходным клиническим показателям, в том числе по среднему уровню клинического и амбулаторного АД.

Монотерапия рамиприлом приводила к существенному снижению среднесуточных уровней АД независимо от времени приема препарата (табл. 2).

Утренний прием был несколько более эффективен в отношении 24-часового контроля АД и среднего уровня АД в утренний период (рис. 1), а также снижения максимумов дневного АД.

Для оценки возможного гипотензивного действия препарата мы анализировали динамику ночных минимумов АД. Вечерний прием препарата вызывал несколько более значительное снижение этих показателей, однако различия между группами были недостоверны.

Динамика характеристик суточного ритма АД представлена в табл. 3.

Вечерний прием рамиприла вызывал более выраженное увеличение СНС АД и показателя «процент ритма». При утреннем приеме препарата отмечалась недостоверная тенденция к противоположному эффекту (уменьшение указанных показателей).

Обсуждение

Результаты нашего исследования лишней раз продемонстрировали высокую эффективность монотерапии рамиприлом при АГ вне зависимости от времени приема препарата. Аналогичные результаты были получены в исследовании ХАРИЗМА [9]. Однако исследование ХАРИЗМА отличалось от данной работы как по дизайну (в параллельных группах, а не перекрестное), так и по своей основной цели (изучение метаболических эффектов препарата у больных с ожирением) [9]. В то же время для лучшего понимания ре-

Таблица 2. Динамика основных показателей артериального давления на фоне лечения рамиприлом ($M \pm m$)

Показатель	Исходно	Утренний прием	Вечерний прием
САД сутки, мм рт.ст.	141,5 $\pm$ 1,6	131,8 $\pm$ 1,6 ^{A3}	132,6 $\pm$ 1,6 ^{A3}
ДАД сутки, мм рт.ст.	85,3 $\pm$ 1,1	79,2 $\pm$ 1,1 ^{A3}	79,8 $\pm$ 1,1 ^{A2}
САД день, мм рт.ст.	146,2 $\pm$ 1,7	136,1 $\pm$ 1,7 ^{A2}	138,8 $\pm$ 1,7 ^{A2}
ДАД день, мм рт.ст.	89,3 $\pm$ 1,2	83,4 $\pm$ 1,2 ^{A2}	85,6 $\pm$ 1,2
САД ночь, мм рт.ст.	132,7 $\pm$ 2,0	123,5 $\pm$ 2,0 ^{A1}	119,5 $\pm$ 2,0 ^{A3}
ДАД ночь, мм рт.ст.	77,4 $\pm$ 1,3	71,2 $\pm$ 1,3 ^{A2}	68,0 $\pm$ 1,3 ^{A3}
ПАД сутки, мм рт.ст.	56,1 $\pm$ 0,9	52,4 $\pm$ 0,9 ^{A2}	52,5 $\pm$ 0,9 ^{A2}
ЧСС сутки, уд/мин	73,1 $\pm$ 0,8	75,3 $\pm$ 0,8	74,7 $\pm$ 0,8
ЧСС день, уд/мин	77,4 $\pm$ 1,0	80,1 $\pm$ 1,0	79,0 $\pm$ 1,0
ЧСС ночь, уд/мин	64,6 $\pm$ 0,9	66,2 $\pm$ 0,9	66,2 $\pm$ 0,9
САД maxночь, мм рт.ст.	152,3 $\pm$ 2,1	147,2 $\pm$ 2,1 ^{B2}	138,3 $\pm$ 2,1 ^{A3 B2}
ДАД maxночь, мм рт.ст.	93,3 $\pm$ 1,7	90,8 $\pm$ 1,7 ^{B1}	85,5 $\pm$ 1,7 ^{A2 B1}
САД minночь, мм рт.ст.	114,5 $\pm$ 2,7	102,5 $\pm$ 2,7 ^{A2}	100,6 $\pm$ 2,7 ^{A3}
ДАД minночь, мм рт.ст.	61,2 $\pm$ 1,9	54,2 $\pm$ 1,9 ^{A1}	51,6 $\pm$ 1,9 ^{A2}
САД maxдень, мм рт.ст.	175,6 $\pm$ 2,6	169,1 $\pm$ 2,6	172,0 $\pm$ 2,6
ДАД maxдень, мм рт.ст.	111,6 $\pm$ 1,8	106,9 $\pm$ 1,8	108,6 $\pm$ 1,8
САД minдень, мм рт.ст.	116,3 $\pm$ 2,8	109,8 $\pm$ 2,8	107,0 $\pm$ 2,8 ^{A1}
ДАД minдень, мм рт.ст.	65,4 $\pm$ 2,1	60,1 $\pm$ 2,1	62,2 $\pm$ 2,1
САД утро, мм рт.ст.	138,3 $\pm$ 2,7	129,9 $\pm$ 2,8	130,1 $\pm$ 3,1
ДАД утро, мм рт.ст.	83,0 $\pm$ 2,2	77,9 $\pm$ 2,3	78,2 $\pm$ 2,4

В таблице указаны средневзвешенные значения показателей за исключением значений пульсового артериального давления; max – максимум, min – минимум, утро – усредненный уровень АД в 6.00-8.00 ч
A1 - $p < 0, 05$; A2 - $p < 0, 01$; A3 - $p < 0, 001$ (достоверность относительно исходного значения показателя); B1 - $p < 0, 05$; B2 - $p < 0, 01$; - достоверность различий между двумя группами

результатов исследования HOPE необходимо определить – в чем заключаются особенности эффекта рамиприла при его назначении в вечернее время.

Как видно из полученных нами результатов, эффект рамиприла при утреннем приеме, по меньшей мере, не уступал таковому при вечернем приеме. При утреннем назначении препарат, по-видимому, вызывал также несколько более равномерный антигипертензивный эффект. Преимущество вечернего назначения антигипертензивных препаратов ранее связывали с более выраженным снижением АД в утренние часы [10]. Наши данные не подтверждают это предположение, по крайней мере, в отношении рамиприла.

В то же время, два режима приема рамиприла кардинально различались по влиянию на показатели суточного ритма АД. Общеизвестно, что недостаточная величина СНС АД у non-dipper-пациентов ассоциируется с большей выраженностью признаков поражения органов-мишеней АД и большим риском инсульта [11-13]. Однако пока неясно – имеет ли прогностическое значение нормализация суточного ритма, в частности увеличение СНС АД. В настоящее время этот вопрос активно обсуждается, особенно применительно к хромотерапии АГ [14, 15]. Имеются некоторые косвенные

Таблица 3. Динамика основных показателей суточного ритма АД при проведении лечения рамиприлом ($M \pm m$)

Показатель	Исходно	Утренний прием	Вечерний прием
Количество гармоник САД	3,0 $\pm$ 0,3	2,9 $\pm$ 0,3	3,5 $\pm$ 0,3
Количество гармоник ДАД	3,0 $\pm$ 0,2	2,8 $\pm$ 0,2	3,1 $\pm$ 0,2
СНС САД %	7,7 $\pm$ 1,2	8,0 $\pm$ 1,2 ^{B2}	12,5 $\pm$ 1,2 ^{A2 B2}
СНС ДАД %	11,5 $\pm$ 1,3	12,7 $\pm$ 1,3 ^{B2}	19,1 $\pm$ 1,3 ^{A2 B2}
СНС АДср %	8,9 $\pm$ 1,2	10,0 $\pm$ 1,2 ^{B2}	15,9 $\pm$ 1,2 ^{A3 B2}
Процент ритма САД %	54,1 $\pm$ 3,3	52,7 $\pm$ 3,4	59,5 $\pm$ 3,3
Процент ритма ДАД %	51,2 $\pm$ 2,6	50,9 $\pm$ 2,6 ^{B1}	59,7 $\pm$ 2,6 ^{A1 B1}
Амплитуда САД сутки, мм рт.ст.	10,8 $\pm$ 1,1	10,0 $\pm$ 1,0 ^{B3}	16,2 $\pm$ 1,0 ^{A2 B2}
Акрофаза САД сутки, ч	14,1 $\pm$ 1,1	13,7 $\pm$ 1,0	15,6 $\pm$ 0,9
Амплитуда ДАД сутки, мм рт.ст.	8,5 $\pm$ 0,8	8,8 $\pm$ 0,9 ^{B2}	12,6 $\pm$ 0,8 ^{A1 B2}
Акрофаза ДАД сутки, ч	15,3 $\pm$ 0,5	14,9 $\pm$ 0,6	15,1 $\pm$ 0,5
Месор САД, мм рт.ст.	141,8 $\pm$ 1,7	132,0 $\pm$ 1,7 ^{A3}	133,4 $\pm$ 1,7 ^{A2}
Месор ДАД, мм рт.ст.	85,8 $\pm$ 2,8	74,5 $\pm$ 2,8 ^{A2}	80,0 $\pm$ 2,8

Примечание: A1 - $p < 0, 05$; A2 - $p < 0, 01$; A3 - $p < 0, 001$ (достоверность относительно исходного значения показателя); B1 - $p < 0, 05$; B2 - $p < 0, 01$; - достоверность различий между двумя группами; АДср - среднее АД

доказательства важности нормализации СНС АД. В исследовании SYST-EUR снижение СНС АД на 10% при динамическом наблюдении пожилых больных приводило к повышению сердечно-сосудистого риска на 41% [16].

В уже процитированном фрагменте исследования HOPE [6] величина коэффициента ночь/день для среднего АД исходно составляла 0,86 в обеих группах наблюдения (что соответствует величине СНС АД 14%). Через год коэффициент в группе плацебо составил 0,89 (СНС АД - 11%), в группе лечения рамиприлом - 0,82 (СНС АД - 18%). В нашем исследовании были получены весьма близкие величины СНС среднего АД (при вечернем приеме рамиприла - около 16%, исходно и при утреннем приеме препарата - 9-10%). Таким образом, утреннее назначение рамиприла не вызывало существенных изменений суточного ритма АД. По мнению авторов исследования [6], подобные результаты могут быть объяснением уменьшения числа серьезных сердечно-сосудистых осложнений в группе активной терапии рамиприлом.

Необходимо отметить, что методические подходы с оценкой СНС АД иногда подвергаются критике ввиду ограниченной воспроизводимости данного показателя. Это относится также и к классификации паци-

ентов с АГ на «дипперов» и «нон-дипперов» и, еще в большей степени, к таким характеристикам, как «гипер-диппер» (СНС АД >20%) и «найтпикер» (СНС АД <0). Однако в нашем исследовании мы доказали благоприятное влияние вечернего приема рамиприла на суточный ритм АД также с использованием более тонких математических методов (анализ Фурье). Согласно нашим данным, при вечернем назначении рамиприла наблюдается увеличение 24-часовых амплитуд АД, а также показателя «процент ритма». Последний показывает, насколько удачно гармоническая функция описывает вариабельность АД [7]. Таким образом, при вечернем приеме препарата суточный ритм становится более «выраженным», уменьшается «случайная», не связанная с суточным ритмом вариабельность АД.

Вечернее назначение антигипертензивных препаратов вызывает некоторые опасения ввиду того, что значительное снижение ночного АД у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями может оказать негативное влияние на перфузию головного мозга и миокарда [17, 18]. Однако веским аргументом в пользу безопасности ночного назначения рамиприла

является снижение риска развития инсульта на 32%, продемонстрированное в исследовании HOPE, причем именно у пациентов, принимавших препарат в вечернее время [6]. Некоторые полученные нами результаты также подтверждают безопасность вечернего назначения рамиприла. В частности, мы не наблюдали каких-либо клинических проявлений избыточного гипотензивного эффекта при данном режиме приема препарата. Кроме того, абсолютные величины ночных минимумов АД при разных режимах приема рамиприла достоверно не различались.

Заключение

Таким образом, назначение ИАПФ рамиприла в вечернее время открывает новые возможности использования данного препарата у больных АГ. По нашему мнению, такой режим приема препарата может быть особенно целесообразен у пациентов с доказанным нарушением суточного ритма АД («non-dipper»). Безусловно, различные аспекты эффективности и безопасности данной схемы лечения весьма важны с практической точки зрения и нуждаются в дальнейшем изучении.

Литература

- Kaplan N.M. The CARE Study: a postmarketing evaluation of ramipril in 11,100 patients. The Clinical Altace Real-World Efficacy (CARE) Investigators. Clin Ther 1996;18(4):658-70.
- Agabiti-Rosei E., Ambrosioni E., Dal Palù C. et al. ACE inhibitor ramipril is more effective than the beta-blocker atenolol in reducing left ventricular mass in hypertension. Results of the RACE (ramipril cardioprotective evaluation) study on behalf of the RACE study group. J Hypertens 1995;13(11):1325-34.
- Wright J.T. Jr, Bakris G., Greene T. et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. JAMA 2002; 288(19): 2421-2431.
- Ruggenenti P., Perna A., Gherardi G. et al. Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN). Ramipril Efficacy in Nephropathy. Lancet 1998;352(9136):1252-12.
- Yusuf S., Sleight P., Pogue J. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 2000;342(3):145-53.
- Svensson P., de Faire U., Sleight P. et al. Comparative effects of ramipril on ambulatory and office blood pressures: a HOPE Substudy. Hypertension 2001;38(6):E28-32.
- Zuther P., Witte K., Lemmer B. ABPM-FIT and CV-SORT: an easy-to-use software package for detailed analysis of data from ambulatory blood pressure monitoring. Blood Press Monit 1996;1(4):347-54.
- SAS User's Guide: Statistics, Version 5 Edition. Cary, NC: SAS Institute Inc; 1985.
- Колос И.П., Мартынюк Т.В., Сафарян А.С. и др. Изучение эффективности терапии ингибитором ангиотензин-превращающего фермента рамиприлом и его комбинации с гидрохлортиазидом у пациентов с артериальной гипертонией и избыточной массой тела: исследование ХА-РИЗМА. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008;(2):65-71.
- Ольбинская А.И., Мартынов А.И., Хапаев Б.А. Мониторирование артериального давления в кардиологии. М.: Русский врач; 1998.
- Shimada K., Kario K. Altered circadian rhythm of blood pressure and cerebrovascular damage. Blood Press Monit 1997;2(6):333-38.
- Pickering T.G., Kario K. Nocturnal non-dipping: what does it augur? Curr Opin Nephrol Hypertens 2001;10(5):611-6.
- Imai Y. Prognostic significance of ambulatory blood pressure. Blood Press Monit 1999;4(5):249-56.
- Palatini P., Parati G. Modulation of 24-h blood pressure profiles: a new target for treatment? J Hypertens 2005;23(10):1799-801.
- Hermida R.C., Ayala D.E., Calvo C. et al. Chronotherapy of hypertension: administration-time-dependent effects of treatment on the circadian pattern of blood pressure. Adv Drug Deliv Rev 2007;59(9-10):923-39.
- Staessen J.A., Thijs L., Fagard R. et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. JAMA 1999;282(6):539-46.
- Owens P., O'Brien E. Hypotension in patients with coronary disease: can profound hypotensive events cause myocardial ischaemic events? Heart 1999;82(4):477-81.
- Watanabe N., Imai Y., Nagai K. et al. Nocturnal blood pressure and silent cerebrovascular lesions in elderly Japanese. Stroke 1996;27(8):1319-27.