

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МОНОТЕРАПИИ ИНДАПАМИДОМ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТЕНИЧЕСКОЙ 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, Сибирский государственный медицинский университет Росздрава², Томск

Клиническая эффективность монотерапии индапамидом 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

Сибирский государственный медицинский университет Росздрава², Томск

Цель. Оценить антигипертензивную эффективность монотерапии тиазидоподобным диуретиком индапамидом (Акрипамид, Акрихин, Россия) и его влияние на уровни углеводов, липидов и электролитов крови у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) 1–2 степени.

Материалы и методы. 30 больных ГБ I–II степени получали терапию индапамидом в суточной дозе 2,5 мг в течение 3 месяцев. До начала и в конце лечения проводили суточное мониторирование АД (СМАД), определяли уровни углеводов и липидов плазмы и электролитов сыворотки крови.

Результаты. Через 3 месяца монотерапии индапамидом нормализация АД достигнута в 76,6% случаев. При этом отмечалось достоверное 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 было выявлено негативного влияния акрипамида на показатели липидного обмена и уровень электролитов сыворотки крови.

Заключение. Индапамид является эффективным антигипертензивным препаратом и удовлетворительно переносится.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, суточное мониторирование артериального давления, индапамид.

РФК 2006; 4: 18–24

Clinical efficacy of monotherapy with indapamide in patients with arterial hypertension of the I–II 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, Roszdrav, Tomsk

Aim. To assess antihypertensive efficacy of monotherapy with indapamide (Akipamide, Akrihin, Russia) and its influence on blood levels of carbohydrates, lipids and electrolytes in patients with essential hypertension (EH).

Methods. 30 patients with EH I–II degrees were treated with indapamide 2,5 mg daily during 3 months. Ambulatory blood pressure (BP) monitoring was made before and after the treatment as well as blood levels of carbohydrates, lipids and electrolytes were assessed.

Results. 3-month indapamide monotherapy resulted in achievement of BP target levels in 76.6% of patients. Significant decrease in daily, daytime and nighttime BP, BP burden and daytime BP variability were observed. Number of patients with insufficient night decrease of systolic and diastolic BP was significantly decreased. No negative influence of indapamide on blood levels of lipids and electrolytes was observed.

Conclusion. Indapamide is effective antihypertensive drug with satisfactory tolerance.

Key words: arterial hypertension, ambulatory blood pressure monitoring, indapamide

Rational Pharmacother. Card. 2006; 4: 18–24

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 [1].

В настоящее время необходимость длительной, по-существу пожизненной медикаментозной терапии АГ не вызывает сомнений. У всех больных АГ необходимо добиваться постепенного снижения артериального давления (АД) до целевых уровней [2]. Использование монотерапии у пациентов с АГ без сердечно-сосудистых осложнений в качестве старто-

вой 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 [3]. 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 [3-7]:

- 1) блокада кальциевых каналов;
- 2) стимуляция синтеза простагландина I_2 (проста-циклина), простагландина E_2 , 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 мониторинга артериального давления (СМАД) и его влияния на углеводный и липидный обмены, уровень электролитов у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) I-II степени.

Материалы и методы

В исследование были включены 30 больных (5 мужчин, средний возраст - $50,2 \pm 10,1$ лет и 25 женщин, средний возраст - $51,8 \pm 5,65$ 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 функционального класса (ФК), наличием в анамнезе перенесенного инфаркта миокарда или нарушения мозгового кровообращения в ближайшие 6 мес, хроническая сердечная недостаточность (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 (офисное), 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

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

Показатель	Акрипамид, n=30 n (%)
Мужчины	5 (16,6)
Средний возраст мужчин, лет	$50,2 \pm 10,1$
Женщины	25 (83,3)
Средний возраст женщин, лет	$51,8 \pm 5,6$
Средняя длительность АГ, лет	$4,8 \pm 3,1$
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 сердечно-сосудистых заболеваний	28 (93,3)

Акрипамид в суточной дозе 2,5 мг. Через 12 нед оценивали эффективность проводимой антигипертензивной терапии.

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, «ПРО.МЕД. ЦС 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, мочевины, натрий, кальций, мочевая кислота, липидный спектр крови), регистрировали ЭКГ в 12 стандартных отведениях.

Измерение артериального давления по методу Н.С. Короткова (офисное) проводили 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.

Суточное мониторирование АД (СМАД) осуществляли портативным аппаратом BP.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 мониторирования [8-11]. Все моменты жизненной активности больные отражали в заполняемом ими дневнике. При выраженных нарушениях сна, связанных с работой монитора, данные

мониторирования не анализировались, а исследование повторяли через 2-3 дня. Качество ночного сна анализировали по степени ночного снижения частоты сердечных сокращений (ЧСС): сон считался полноценным в случае снижения ЧСС ночью на 8-10 % по отношению к среднему уровню [11]. По рекомендации рабочей группы по лабораторному мониторингованию 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 [12]. Учитывались данные, включающие в себя не менее 80% эффективных измерений. СМАД проводилось пациентам до лечения и через 12 недель терапии. За ориентировочно нормальные значения АД днем принимались <135/85 мм рт.ст., ночью – 120/70 мм рт.ст. со степенью снижения АД в ночные часы 10-20% [13]. АД считалось определенно повышенным, если его значения в среднем за сутки превышали 138/85 мм.рт.ст, в дневное время – выше 140/90 мм.рт.ст., в ночное время – выше 125/75 мм.рт.ст. [13-15].

После обработки данных мониторингования и устранения ошибок определялись следующие параметры:

- среднесуточные величины систолического АД (САД) как среднее всех сделанных измерений: $САД_{ср.(24)} = (САД_1 + САД_2 + \dots + САД_n) / n$, где САД - значения отдельных измерений, сделанных прибором за период работы, а n - число таких измерений, среднесуточное диастолическое АД (ДАД ср (24)) вычислялось аналогичным образом;
- среднедневные величины САД и ДАД, аналогично среднесуточным показателям как среднее всех дневных измерений;
- средненочные величины САД и ДАД, аналогично среднесуточным показателям, как среднее всех ночных измерений;
- пульсовое АД (ПАД) за 24 ч рассчитывалось как разница между САД и ДАД (расценивалось как повышенное при $ПАД > 53$ мм рт. ст.) [10];
- согласно данным O'Brien E. et al., Staessen J. и соавт. [8, 12], пользовались следующими ориентировочными значениями временного индекса у здоровых людей: временной индекс, %; 24ч; день; ночь (САД <25; <20; <10. ДАД <25; <15; <10);
- "нагрузка давлением" оценивалась по индексу времени (ИВ) как процент величин АД выше пороговых значений: 140/90 мм рт. ст. - для дня и 125/70 мм рт. ст. - для ночи и нормированному индексу площади (ИПН), как площадь между кривой 24-часового профиля АД и уровнем по-

роговых значений АД (тех же, что и для ИВ), за 24 ч, день, ночь;

- вариабельность рассчитывали как среднеквадратичное отклонение от средних значений САД и ДАД за сутки и отдельно для дневных и ночных часов [11];
- величина утреннего подъема АД (ВУП) определялась как разница между максимальными и минимальными уровнями в период с 4 до 10 ч (в качестве максимальных и минимальных показателей использовали усредненные значения 3 последовательных измерений). ВУП для САД не должно превышать 56,6 мм рт.ст.[11, 16], для ДАД 36 мм рт. ст. [15] Скорость утреннего подъема (СУП) САД и ДАД оценивалась по формуле: $СУП = (АД_{макс.} - АД_{мин.}) / (t_{АД_{макс.}} - t_{АД_{мин.}})$, где (АД_{макс.} – АД_{мин.}) – утренний подъем АД, а (t АД_{макс.} – t АД_{мин.}) – разница во времени между максимальными и минимальными уровнями АД в утренние часы. СУП в норме должна быть ниже 10 мм рт.ст. для САД и ниже 6 мм рт.ст. для ДАД [11, 15, 16];
- степень ночного снижения (СНС, суточный индекс, СИ) систолического и диастолического АД как разница между среднедневными и средненочными показателями, выраженная в % к среднедневным показателям: $СНС\ САД = (ср.-дн. САД - ср.-ночн. САД) / ср.-дн. САД \times 100\%$, СНС ДАД вычислялось аналогичным образом. На основании оценки степени ночного снижения АД выделяли следующие группы [10];
- night-peakers - устойчивое повышение ночного АД - СИ <0;
- non-dippers - недостаточная степень снижения АД - $0 < СИ < 10\%$;
- dippers - оптимальная степень снижения АД - $10 < СИ < 20\%$;
- over-dippers - повышенная степень снижения АД - СИ >20%.

Результаты суточного мониторингования АД использовали для определения суточного профиля АД и оценки особенностей антигипертензивного действия терапии. Критерием эффективности антигипертензивной терапии при офисном измерении АД считали достижение целевого уровня (АД < 140/90 мм рт. ст.). По данным СМАД в качестве целевого среднесуточного АД при длительной терапии принимали уровень < 125/80 мм рт. ст. [2].

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 21 и 24 ч после приема препа-

рата к среднему снижению АД в течение первых 4 часов после приема препарата [17]. 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 Food and Drug Administration (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 [18].

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 обсуждение

Из 30 пациентов, включенных в исследование, 3 пациента выбыли из него в связи с развитием побочных 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 Диприл в дозе 10 мг в сутки (больные, получавшие комбинированную терапию, исключены из статистического анализа).

При анализе антигипертензивной эффективности Акрипамида 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) = $-24,8 \pm 8,1 / 15,4 \pm 5,0$; $p < 0,001$). Статистически значимое 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 средняя вариабельность АД, ПАД, величина утреннего подъема САД и степень ночного снижения ДАД были в пределах нормальных значений (табл. 2). Уровни среднесуточных САД и ДАД при СМАД в исходе и через 12 нед терапии сопоставимо отражали результаты «офисного» измерения АД ($r=0,76$; $p < 0,01$ / $r=0,81$; $p < 0,01$ 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 (рис): «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» – 30,5% ($n=7$), «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 ч) снизилось с $143,7 \pm 10,2$ до $121,2 \pm 7,2$ мм рт.ст. (Δ САД (24 ч) = $-22,6 \pm 11,4$ мм рт.ст.; $p < 0,001$), ДАД (24 ч) – с $92,7 \pm 7,1$ до $76,8 \pm 5,75$ мм рт.ст. (Δ ДАД (24 ч) = $-15,8 \pm 6,8$ 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). Целевой уровень АД по данным СМАД был достигнут у 52,2% ($n=12$) пациентов. Показатели «нагрузки давлением» по ИВ и ИНП статистически достоверно уменьшились для САД и ДАД за сутки, дневное и ночное время, (табл. 2). Нормализация ИВ САД (24 ч) 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 ч) отмечена у 47,8% ($n=11$), ИВ ДАД в дневные и ночные часы у 34,8% ($n=8$) и 39,1% ($n=9$) больных соответственно. Полученные результаты согласуются с данными ранее проведенных исследований, в которых продемонстрирована хорошая эффектив-

ность Акрипамида по влиянию на уровень и суточный профиль АД [24-26].

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 исходно повышенную вариабельность в это время. Рядом авторов отмечалась зависимость между вариабельностью АД, тяжестью АГ и наличием органических поражений. Это позволило им предположить, что повышенная вариабельность АД является независимым фактором риска развития осложнений при АГ [19, 20]. Поэтому отсутствие неблагоприятного влияния терапии Акрипамидом на вариабельность АД соответствует требованиям, предъявляемым к антигипертензивному препарату [10]. Для величины и скорости утреннего подъема АД достоверной динамики показателей на фоне терапии не отмечено.

Недостаточная СНС АД и ночная гипертензия у больных АГ являются неблагоприятным прогностическим фактором независимо от уровня АД в ночные часы и ассоциируются с увеличением индекса массы миокарда левого желудочка, ранним атеросклеротическим поражением экстракраниальной части сонных артерий, снижением функции почек, индексом массы тела, а также с ближайшим и отдаленным прогнозом по сравнению с пациентами с неустойчивым суточным ритмом или нормальным снижением АД во время сна [19-22]. При этом отмечалось, что именно отсутствие ночного снижения АД является причиной поражения органов-мишеней, а не наоборот [23]. 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 (табл. 2), что согласуется с данными других авторов [24].

В целом по группе после 12 нед терапии Акрипамидом отмечалось улучшение циркадных ритмов АД (рис). Статистически значимо уменьшилось количество пациентов с недостаточным ночным снижением САД с 43,5% (n=10) до 21,7% (n=5) [p=0,0220] и ДАД с 47,8% (n=11) до 17,4% (n=4) [p=0,0022].

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

Уровни глюкозы, креатинина, мочевины, калия, натрия, холестерина, триглицеридов, липопротеи-

Таблица 2. Динамика показателей измерения 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
ИБ САД (24), %	74,85±23,5	17,45±22,6***	-57,4±22,3
ИБ САД (д), %	73,3±18,7	17,3±18,9***	-56±21,6
ИБ 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
ИБ ДАД (24), %	81,2±20,8	25,2±23,1***	-56±20,6
ИБ ДАД (д), %	79,0±16,3	25,1±19,9***	-53,9±18,5
ИБ 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**	-7,3±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

ВАР – вариабельность, ИБ – 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.

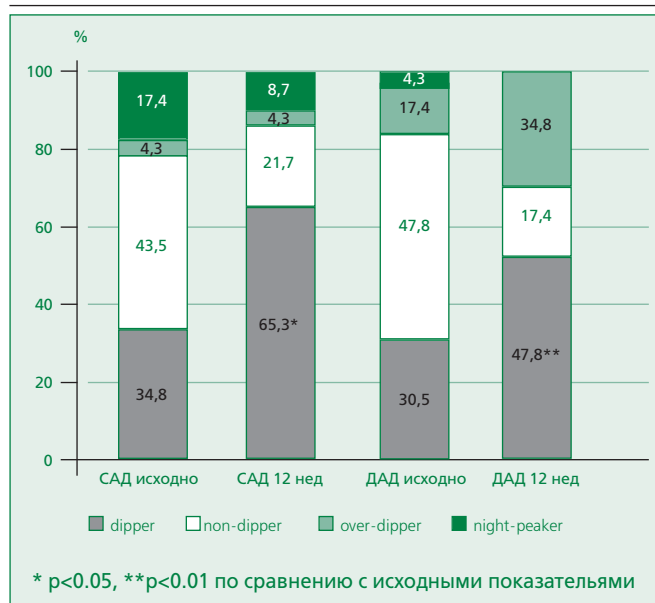


Рис. Влияние 12 недельной терапии Акрипамидом на циркадный ритм САД и ДАД по данным СМАД у больных ГБ I-II степени

дов низкой и высокой плотности, индекса атерогенности на фоне 3-месячного приема Акрипамида не изменились (табл. 3). Среднее значение уровня калия сыворотки крови в группе достоверно снизилось (с $4,76 \pm 0,3$ до $4,58 \pm 0,3$ 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 $354,04 \pm 45,3$ до $424,9 \pm 118,8$ 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 $297,5 \pm 69,8$ до $360,2 \pm 85,8$ мкм/л, $p < 0,01$), превышение нормальных значений (142,8 - 339,2 мкм/л) составило 0,6%.

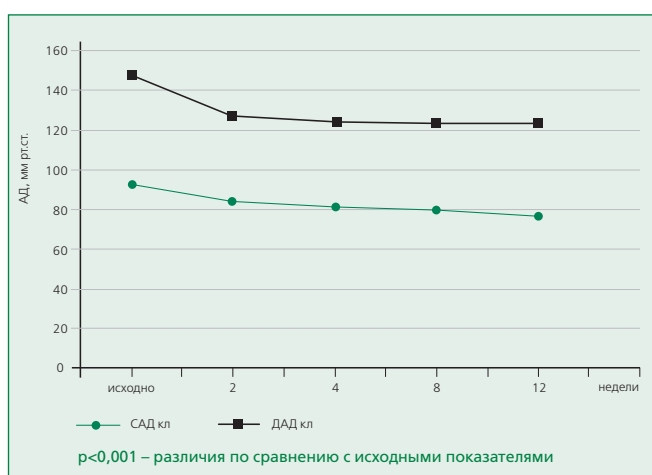


Рис. 1. Динамика АД (офисное) у 23 пациентов с гипертензивной болезнью при монотерапии Акрипамидом в дозе 2,5 мг/сут.

Таблица 3. 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
Триглицериды, 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 – достоверные различия по сравнению с исходными показателями.

ЛПНП - липопротеиды низкой плотности,
ЛПВП - липопротеиды высокой плотности

Закключение

Таким образом, Акрипамид является эффективным антигипертензивным препаратом для лечения пациентов гипертензивной болезнью I-II степени. По данным СМАД монотерапия исследуемым препаратом обеспечивала равномерный гипотензивный эффект в течение 24 ч, достоверно снижала среднесуточный уровень САД и ДАД, нагрузку давлением, не изменяла исходно нормальную и нормализовала повышенную вариабельность АД, что согласуется с данными других исследований [24-26]. 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 [26, 28]. Повышения уровня глюкозы крови в среднем по группе не отмечалось, что соответствует с ранее опубликованным данным [24-28], 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) [7, 29]. Переносимость те-

рапии Акрипамидом была хорошей (у 90% больных гипертонической болезнью нежелательные явления не отмечались).

Литература

1. Информационно-статистический сборник. Результаты первого этапа мониторингирования эпидемиологической ситуации по артериальной гипертонии в Российской Федерации (2003-2004 гг.) проведенного в рамках федеральной целевой программы «Профилактика и лечение артериальной гипертонии в Российской Федерации». М. 2005:144.
2. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертонии (второй пересмотр). Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. Приложение к журналу Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2004;6:20.
3. 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.
4. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Фармакотерапия гипертонической болезни. Часть II. Диуретики как антигипертензивные препараты. РМЖ. 1998; 6:15:1228-1237.
5. Materson B.J., Epstein M. Thiazide diuretics and derivatives - In: F. Messerli (ed.) Cardiovascular drug therapy. 2th edition. Philadelphia, 1996 pp. 412-420
6. 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.
7. Преображенский Д.В., Шатунова И.М., Маренич А.В. и др. Диуретики в современной терапии артериальной гипертонии: какой препарат выбрать? Артериальная гипертония 2005; 11: 3: 154-159.
8. 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. Murry, A. Tyndall et al. J. Hypertens. 1991; 9: 355-360.
9. 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.
10. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. Москва 1999: 237 с.
11. Ольбинская Л.И., Мартынов А.И., Хапаев Б.А. Мониторирование артериального давления в кардиологии. Москва: Русский врач 1998: 99с.
12. 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.
13. Pearce K.A., Furberg CD., Psaty B.M., Kirk J, Cost-minimization and number needed to treat in uncomplicated hypertension. Amer. J. Hypertension. 1998; 11: 618-629.
14. Ohkubo T., Imai Y., Tsuji I. et al. Reference value for 24-blood pressure monitoring based on a prognostic criterion: Ohasama study. Hypertension. 1998; Vol.32: 255-259.
15. Рогоза 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. М. 1997: 46 с.
16. Ратова Л.Г., Дмитриев В.В., Толпыгина С.Н., Чазова И.Е. Суточное мониторирование артериального давления в клинической практике. Consilium, приложение "Артериальная гипертония" 2001; 3-14.
17. Горбунов В.М., Оганов Р.Г., Деев А.Д. Сравнительная информативность различных способов анализа результатов суточного мониторирования артериального давления в оценке эффективности антигипертензивной терапии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2003; 2:1:17-25.
18. 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.
19. Kannel W. Potency of vascular risk factors as the basis for antihypertensive therapy. Framingham study. W. Kannel. Europ. Heart J. 1992; 13: 34-42.
20. 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: P. 4
21. Middeke M., Schrader J. Nocturnal blood pressure in normotensive subjects and those with white coat, primary, and secondary hypertension. Br Med J. 1994; 308: 630-632.
22. Pickering TG. The clinical significance of diurnal blood pressure variations. Dipper and nondippers. Circulation 1990; 81: 700-702.
23. Fratolla A. Prognostic value of 24-hour pressure variability. A. Fratolla, G. Parati, C. Cuspidi et al. J Hypertens. 1993; 11: 1133-1140.
24. Амиров Н.Б., Галимзянова Л.А., Ослопова Ю.В. и др. Опыт применения тиазидоподобного диуретика индапамида (Акрипамида) в лечении больных артериальной гипертонией. Вестник МКДЦ 2004;3:1:17-22.
25. 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
26. Петров В.И., Бакумов П.А. Фармакодинамика «Акрипамида» у больных артериальной гипертонией 1-2 степени. http://www.akrihin.ru/doctors/info_10.asp
27. Петров В.И., Лопатин Ю.М., Недогода С.В. и др. Генерики индапамида: влияние на показатели суточного профиля АД, электролиты и соотношение стоимость/эффективность лечения у больных гипертонической болезнью. Артериальная гипертония 2001;7:1: 37-43.
28. Недогода С.В., Марченко И.В., Чаляби Т.А. и др. Влияние различных генериков индапамида на суррогатные точки при лечении артериальной гипертонии у лиц пожилого возраста. Кардиология 2005;6:27-30.
29. Остроумова О.Д., Бондарец О.В. Пауков., С.В. Диуретики в лечении артериальной гипертонии: мифы и реальность. Клиническая фармакология и терапия 2006;15:1:69-72.