

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ РИЛМЕНИДИНА У БОЛЬНЫХ МЯГКОЙ, УМЕРЕННОЙ И ТЯЖЕЛОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Боровков Н.Н., Мазалов К.В., Советская Е.В., Абелевич Д.И., Вилкова О.Е., Староверова Т.А., Востокова А.А., Вялова С.В.

Нижегородская государственная медицинская академия; городская клиническая больница №5

В «Рекомендациях по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии» (АГ), разработанных экспертами Всероссийского научного общества кардиологов и принятых на Втором Национальном конгрессе кардиологов в 2001 г., в группу препаратов первой линии антигипертензивной терапии, помимо диуретиков, альфа — и бета-блокаторов, антагонистов кальция, ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов к ангиотензину II, был включен еще один класс гипотензивных препаратов — агонисты имидазолиновых рецепторов первого типа [1].

Агонисты имидазолиновых рецепторов первого типа — это третье поколение симпатолитиков, антигипертензивных препаратов центрального действия. Рилменидин является первым представителем селективных агонистов имидазолиновых рецепторов, нашедших клиническое применение. Он воздействует на указанные рецепторы головного (продолговатого) мозга и почек. В результате уменьшается симпатическая импульсация. Реализация гипотензивного эффекта рилменидина связана с подавлением базального симпатического тонуса и снижением общего периферического сопротивления [2]. Кроме того, воздействуя непосредственно на почечные имидазолиновые рецепторы, он также препятствует задержке соли и воды.

Антигипертензивная эффективность рилменидина исследована в плацебо-контролируемых, а также в сравнительных исследованиях с представителями основных классов гипотензивных препаратов: атенололом, нифедипином, гидрохлортиазидом, эналаприлом, неселективными симпатолитиками центрального действия (клонидином, альфа-метилдопой) [3, 4].

Эффективность рилменидина не уступает перечисленным препаратам по данным клинических испытаний, проведенных, в основном, среди больных с легкой и умеренной АГ.

Используется рилменидин также в составе поликомпонентной антигипертензивной терапии, хотя взгляды на рациональность некоторых его комбинаций неоднозначны [5, 6].

Целью настоящего исследования было изучение эффективности и безопасности монотерапии рилменидином больных легкой и умеренной АГ, а также лечение им больных тяжелой АГ в составе поликомпонентной, комбинированной терапии.

Материалы и методы

В открытое исследование после получения информированного согласия включено 43 больных эссенциальной АГ 1-3 степени по классификации ВОЗ/МОАГ (1999) в возрасте от 22 до 79 лет.

Критериями исключения из исследования были сахарный диабет 1 типа или неконтролируемый сахарный диабет 2 типа, хроническая почечная недостаточность (сывороточный креатинин более 0,13 ммоль/л), протеинурия более 1 г/сут, заболевание печени или персистирующее трехкратное повышение активности печеночных аминотрансфераз неясной природы, заболевания желудочно-кишечного тракта с синдромом мальабсорбции, злоупотребление алкоголем и/или наркомания, беременность, злокачественная вторичная гипертензия, декомпенсированная сердечная недостаточность, атриовентрикулярная блокада 2-3 степени без имплантированного водителя ритма.

Пациенты, вошедшие в исследование, были разделены на две группы.

Группа 1 включала 20 человек, лечившихся амбулаторно. Они получали монотерапию рилменидином (альбарел, компании «EGIS») в дозе 1 мг в сутки после семи дней отмывочного периода. Лечение продолжалось 12 недель. Через 4 недели от начала терапии, если не удавалось добиться целевых значений АД (140/90 мм рт. ст.), дозу альбарела увеличивали до 2 мг/сут. Через 8 недель к терапии разрешалось добавить второй гипотензивный препарат. До начала терапии и по ее завершении изучалась ЭКГ, центральная гемодинамика (по показателям ЭхоКГ), суточный профиль АД по результатам суточного мониторирования (СМАД), во время которого АД регистрировали каждые 15 минут днем и каждые 30 минут ночью. Исследовали показатели углеводного обмена и липидного обмена: общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХЛПВП), триглицериды (ТГ); калий и натрий плазмы; азотовыделительную функцию почек по уровню креатинина плазмы крови.

Во время каждого визита к врачу (через 2, 4, 8 и 12 недель лечения) у больных измеряли АД, определяли частоту сердечных сокращений, оценивали переносимость препарата.

Группу 2 составили 23 человека, поступивших в

Таблица 1

Клинико-анамнестическая характеристика больных (n=43)

Показатели	группа 1		группа 2	
	абс.	%	абс.	%
Число больных	20		23	
Мужчины	9	45	13	56,5
Женщины	11	55	10	43,5
Возраст (годы)	22-79		35-76	
Средний возраст	51,0±113,7		57,3±2,3	
АГ 1 степени	2	10	-	-
АГ 2 степени	13	65	7	30,4
АГ 3 степени	5	25	16	69,6
Длительность АГ (годы)	8,9±1,4		11,4±1,6	
Сахарный диабет 2 типа	6	30	3	13,0
Избыточная масса тела (ИМТ= 26-30 кг/м2)	9	45	6	26,1
Ожирение (ИМТ > 30 кг/м2)	6	30	12	52,2
Дислипидемия	12	60	10 (n=19)	52,6
Гипертрофия ЛЖ по данным ЭКГ и/или ЭхоКГ	14	70	21	91,3
Диастолическая дисфункция	15	75	21	91,3
ОНМК в анамнезе	2	10	-	-
Атеросклероз периферических артерий	-	-	3	13,0
Сочетание с ИБС	2	10	13	56,2
Инфаркт миокарда в анамнезе	-	-	6	26
Сердечные аритмии:	12	60	11	47,8
Из них: экстрасистолия	11	55	8	34,7
пароксизмальная фибрилляция предсердий.	1	5	2	8,7
СССУ	-	-	1	4,4
Регулярная предшествующая антигипертензивная терапия	4	20	17	73,9

стационар клинической кардиологической больницы. Эти пациенты получали альбарел в дозе 1 или 2 мг в сутки в составе поликомпонентной антигипертензивной терапии. Альбарел назначался через 7-10 дней после поступления в стационар в качестве второго (2 чел. — 8,7%), третьего (9 чел. — 39,1%), четвертого (10 чел. — 43,5%), либо пятого (2 чел. — 8,7%) гипотензивного препарата. Использовались сочетания альбарела с диуретиками (гипотиазид, индапамид), ингибиторами АПФ (эналаприл, спираприл, физио-прил), антагонистами кальция (кордафлекс, верапамил), бета-блокаторами (метопролол, бисопролол, бетаксолол). Лечение альбарелом продолжалось 2-3 недели.

Статистическую обработку проводили с помощью программы BIOSTAT с использованием критерия Стьюдента. Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Клиническая характеристика больных обеих групп представлена в табл. 1

Из приведенной таблицы видно, что группы больных были сопоставимы по возрастному и половому составу, по длительности АГ. Однако, госпитальная группа (группа 2) была заметно тяжелее по клиническим проявлениям болезни: большинство больных было с тяжелой АГ, с сопутствующей ИБС. Только в

госпитальной группе были пациенты со стенозирующим поражением периферических артерий. В то же время, в этой группе не было больных с ОНМК в анамнезе, что, по-видимому, связано с более регулярной предшествующей антигипертензивной терапией у 73,9% пациентов. В группе 1 регулярную антигипертензивную терапию до начала исследования получали только 20% больных.

Результаты и обсуждение

В группе 1 полностью завершили исследование 18 человек (двое выбыли из исследования из-за несоблюдения предписаний врача). Из них 14 человек (77,8%) оставались на монотерапии альбарелом: 7 человек принимали 1 мг/сут и 7 человек с пятой недели лечения принимали 2 мг/сут. Четверым больным (22,2%) был добавлен второй препарат: гидрохлортиазид 12,5 мг, либо бисопролол 5 мг. Результаты лечения представлены в табл. 2.

Достоверное снижение АД до целевого уровня, судя по данным таблицы 2, зафиксировано через 2 недели лечения альбарелом. Таким образом, монотерапия альбарелом эффективна и позволяет достичь целевого АД (140/90 мм рт. ст.) у 77,8% больных легкой и умеренной АГ. Эти результаты близки к данным других исследований [4, 7].

Российский кардиологический журнал № 4 (42) / 2003

Таблица 2

Динамика АД у больных группы 1 (n=20)

Длительность терапии	Систолическое АД	Диастолическое АД
Исходно	162,8±16,0	96,4±9,6
2 недели (n=19)	142,0±12,0*	87,0±9,4*
4 недели (n=19)	139,0±10,0*	86,1±6,4*
8 недель (n=19)	134,2±11,3*	82,4±5,9*
12 недель (n=18)	131,1±9,5*	81,1±4,4*

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с исходным.

Важным показанием для назначения агонистов имидазолиновых рецепторов первого типа является метаболический синдром Х, развитие которого связывают с гиперпродукцией инсулина и активацией симпатической нервной системы. Некоторые исследователи [8] получили нормализацию диастолического АД при монотерапии рилменидином у 75,9% больных сахарным диабетом.

В первой группе было 6 больных сахарным диабетом в сочетании с ожирением. Целевого АД (130/85 мм рт. ст.) при монотерапии альбарелом удалось достичь у двух из них (33,3%).

В группе 2, состоящей почти на 70% из больных тяжелой АГ, альбарел назначался дополнительно к ранее назначенным гипотензивным средствам.

Достоверное снижение АД получено через 1 неделю после добавления альбарела. В этой группе боль-

Таблица 3

Динамика АД у больных группы 2 (n=23)

Длительность терапии	Систолическое АД	Диастолическое АД
При поступлении в стационар	192,2±7,3	105,2±4,2
Исходно, перед назначением альбарела	168,5±7,99	104,2±3,6
1 неделя	148,5±4,2*	91,5±3,4*
2 недели (n=13)	148,4±7,9	88,5±4,8
3 недели (n=4)	152,5±13,8	90,0±9,1

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с исходным.

ных целевое АД (140/90 мм рт.ст.) достигнуто у 15 человек (65,2%). Результаты лечения больных представлены в табл. 3.

Ни у одного из больных в обеих группах не получено значимого изменения частоты сердечных сокращений, в том числе и у пациента с синдромом слабости синусового узла.

В табл. 4 приведены результаты суточного мониторинга АД больных, подвергшихся монотерапии альбарелом.

Как видно из таблицы, изменение уровня АД, по данным его СМ, подтверждает антигипертензивную эффективность альбарела. Достоверно снизилось среднее АД за сутки, за день и ночь. Эффективно снижая АД, альбарел не изменял его суточный циркадный ритм. Суточный индекс, отражающий степень ночного снижения АД, средние значения которого исходно не выходили за пределы нормы, под влиянием альбарела не изменился. В то же время, единственная пациентка, относящаяся к категории non-dipper (суточный индекс у нее составлял, соответственно, для систолического и диастолического АД 6,8% и 7,4%), после 12-недельного лечения альбарелом перешла в более благоприятную категорию – dipper (11,8% и 14,1% для систолического и диастолического АД, соответственно).

Под действием альбарела уменьшалась величина и скорость утреннего подъема АД. Это свидетельствует об ингибирующем влиянии альбарела на активацию симпатической нервной системы, происходящую в утренние часы.

Альбарел практически не влиял на метаболические процессы, что иллюстрируется результатами лабораторных исследований, представлеными в табл. 5.

Из таблицы видно, что под влиянием альбарела имеется небольшое снижение общего холестерина, что совпадает с результатами некоторых исследований [9]. Остальные показатели липидного обмена (триглицериды, холестерин ЛПВП), уровень глюкозы, креатинина, калия,

Таблица 4

Показатели СМ АД больных при монотерапии альбарелом (n = 8)

Показатели СМ АД	До лечения	Через 12 недель
Систолическое АД:		
- среднесуточное, мм рт. ст.	144,5±2,95	130,7±4,1*
- среднедневное, мм рт. ст.	147,1±3,0	136,7±4,1*
- средненочное, мм рт. ст.	130,8±3,0	120,2±4,4*
- суточный индекс, %	11,7±3,2	12,7±2,5
вариабельность:		
день, мм рт. ст.	14,2±1,8	15,4±1,3
ночь, мм рт. ст.	14,0±0,3	10,4±1,3*
- величина утр. подъема, мм рт. ст.	54,9±2,7	45,4±5,8*
- скорость утр. подъема, мм рт. ст./ч.	33,6±1,95	16,4±1,3*
Диастолическое АД:		
- среднесуточное, мм рт. ст.	89,5±2,95	79,5±4,7*
- среднедневное, мм рт. ст.	91,6±2,8	81,7±4,5*
- средненочное, мм рт. ст.	78,0±2,7	69,0±4,4*
- суточный индекс, %	12,8±3,3	13,9±3,4
вариабельность:		
день, мм рт. ст.	11,7±1,5	11,5±0,4
ночь, мм рт. ст.	10,5±0,7	9,0±0,8
- величина утр. подъема, мм рт. ст.	40,7±5,4	34,7±3,3
- скорость утр. подъема, мм рт. ст./ч.	22,0±3,3	14,2±2,8

Примечание: * - $p < 0,05$

Таблица 5
Динамика лабораторных показателей больных
при монотерапии Альбарелом

Показатели	Исходно	Через 12 недель
Общий Хс, ммоль/л	5,6±0,6	5,1±0,6*
Триглицериды, ммоль/л	1,8±0,9	1,5±0,4
Хс ЛПВП, ммоль/л	1,1±0,2	1,2±0,2
Глюкоза, ммоль/л	5,2±0,8	4,8±0,8
Калий, ммоль/л	4,22±0,4	4,25±0,4
Натрий, ммоль/л	143,5±4,2	141,1±4,7
Креатинин, ммоль/л	0,089±0,016	0,087±0,018

Примечание: * - $p < 0,05$

натрия под влиянием альбарела не менялись. Такая метаболическая «нейтральность» рилменидина, которую считают одним из основных требований к современным гипотензивным средствам, показана и в других исследованиях [4]. В некоторых работах [10] продемонстрировано снижение гликемии у больных метаболическим синдромом X. В нашем исследовании намечалась лишь тенденция к этому.

Переносимость альбарела была хорошей. Нежелательных явлений, потребовавших отмены препарата,

не отмечено. У одного пациента через две недели лечения появилась сухость во рту и сонливость, которые были легко выражены и не требовали отмены препарата. Исключительно хорошая переносимость альбарела отмечалась и в других исследованиях [11]. Это связано с тем, что в терапевтических дозах альбарел участвует в регуляции АД только селективно, через имидазолиновые рецепторы.

Заключение

Таким образом, монотерапия альбарелом в дозе 1-2 мг/сутки позволяет достигнуть целевого АД у 77,8% больных мягкой и умеренной АГ. В составе поликомпонентной терапии с помощью альбарела целевое АД достигается у 65,2% больных тяжелой АГ. Эффективно снижая АД, альбарел не влияет на функцию почек, на углеводный обмен, на состав электролитов крови. При лечении альбарелом имеется тенденция к уменьшению дислипидемии. Препарат хорошо переносится, нежелательные эффекты в виде сухости во рту и сонливости отмечаются редко и не требуют отмены препарата.

Литература

1. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия. 2001; 7(1): 1–16.
2. Шаваров А.А., Кашерининов Ю.Р., Мамонтов О.В. и др. Динамика чувствительности кардиопульмонального барорефлекса и вариабельности сердечного ритма у лиц с гипертонической болезнью в ходе острых лекарственных тестов: сравнение рилменидина и атенолола. Артериальная гипертензия. 2002; 8(4): 136 – 140.
3. Небиеридзе Д.В. Рилменидин — один из первых представителей агонистов имидазолиновых рецепторов: новые возможности лечения артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия. 2002; 8(4): 147 – 150.
4. Моисеев С.В., Фомин В.В., Зайцева Л.И. и др. Эффективность и безопасность рилменидина у больных артериальной гипертензией (рандомизированное сравнительное исследование с эналаприлом). Клин. фармакол. тер. 2003; 3: 50–54.
5. Моисеев В.С., Кабалава Ж.Д. Комбинированная фармакотерапия артериальной гипертензии. Сердце. 2002; 5(5): 228–231.
6. Кабалава Ж.Д. Место комбинированной антигипертензивной терапии в современном лечении артериальной гипертензии. Клин. фармакол. тер. 2001; 10(3): 59–63.
7. Лаксион Р. Эффективность и переносимость рилменидина у 18235 больных гипертензией, леченных более 1 года. Международный мед. ж. 2002; 4: 297–304.
8. Kourilsky O., Meurin P. Efficacy and acceptability of rilmenidine in a population of 2738 hypertensive diabetic patients. Presse Med. 2002; 31: 1864–1868.
9. Моисеев С.В. Симпатическая нервная система и артериальная гипертензия: новые подходы к лечению. Клин. фармакол. тер. 2002; 11(3): 43–47.
10. De Luca N., Izzo R., Fontana D. et al. Haemodynamic and metabolic effects of rilmenidine in hypertensive patients with metabolic syndrome X. A double-blind parallel study versus amlodipine. J. Hypertens. 2000; 18: 1515–1522.
11. Ostermann G., Brisgand B., Schmitt J., Fillastre J.P. Efficacy and acceptability of rilmenidine for mild — to — moderate systemic hypertension. Am. J. Cardiol. 1988; 61: D76–80.

Abstract

The aim of the study was to evaluate the efficacy and safety (influence on carbohydrate, lipid and mineral metabolism, as well as nitrogen-excreting function of kidneys) of monotherapy with rilmenidine in patients with mild to moderate AH, as well as treatment of patients with severe AH as multiple combined treatment. 43 patients with essential AH I-III degree, aged 22 to 79, were enrolled in this open label study after signing an informed consent form. Enrolled patients were divided into 2 groups. Group 1 included 20 outpatients. They received monotherapy with rilmenidine 1 mg daily. Duration of treatment was 12 weeks. Group 2 was comprised of 23 subjects admitted to an in-patient clinic. Those subjects received Albarel 1 mg or 2 mg daily as a component of multiple antihypertensive therapy. Albarel was administered 7-10 days following the admission to clinic as a second to fifth hypotensive drug. Albarel's combinations with diuretics, ACE inhibitors, calcium antagonists, beta-blockers.

The result is — monotherapy with Albarel 1-2 mg daily allows to achieve target BP in 77,8% patients with mild to moderate AH. With Albarel as a component of multiple therapy target BP is achieved in 65,2% patients with severe AH. Effectively decreasing BP Albarel does not change its daily profile. It has no influence on renal function, carbohydrate metabolism, and electrolyte content of blood. Albarel is well tolerated. Adverse effects included mouth dryness and drowsiness, was noted in 2,33% cases and did not require drug withdrawal.

Поступила 25/08-2003