

Основные результаты Российского исследования «АЛЬТАИР»

Е.В. Шляхто, А.О. Конради, Ю.В. Свиричев от имени исследовательской группы*

ФГУ НИИ кардиологии им. В.А. Алмазова Росздрава. Санкт-Петербург, Россия

Main results of the Russian trial «ALTAIR»

E.V. Shlyakhto, A.O. Conrady, Yu.V. Sviryaev, on behalf of the Research Team*

V.A. Almazov Research Institute of Cardiology, Russian Federal Agency of Health and Social Development. St. Petersburg, Russia.

Представлены результаты многоцентрового, открытого, титрационного исследования рилменидина АЛЬТАИР (АЛЬбарел: эффективность и переносимость при Артериальной гипертензии).

Цель. Оценить антигипертензивную эффективность и безопасность терапии рилменидином в монотерапии и в комбинации с амлодипином у амбулаторных больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией (АГ), его влияние на качество жизни, а также приверженность больных лечению.

Материал и методы. В исследование были включены 677 больных, из них полностью без отклонений завершили протокол – 610 (90,4%), выбыли из исследования – 67 (9,6%). Длительность терапии составила 16 недель. Визиты осуществлялись на 4, 8, 12 и 16 неделях лечения.

Результаты. Назначение рилменидина в дозе 1-2 мг/сут. больным АГ I-II степеней сопровождается достижением целевых значений АД в 46,6% случаев при хорошей переносимости лечения. Побочные эффекты терапии наблюдались у 11,9% больных, но только у 4,4% они потребовали отмены лечения и прекращения участия в исследовании. Комбинированная терапия рилменидином и амлодипином в дозе 2,5-5 мг/сут. сопровождалась увеличением числа «респондеров» до 87,5% на фоне отсутствия существенного роста побочных эффектов.

Заключение. Результаты исследования АЛЬТАИР свидетельствуют о высокой эффективности рилменидина в монотерапии и в комбинации с амлодипином при хорошей переносимости лечения.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, рилменидин, амлодипин, исследование АЛЬТАИР.

The results of the multi-center, open, titrating trial of rilmenidine «ALTAIR» (ALbarel: effectiveness and Tolerability in Arterial hypertension) are demonstrated.

Aim. To assess antihypertensive effectiveness and safety of rilmenidine as monotherapy and in combination with amlodipine in out-patients with mild to moderate arterial hypertension (AH), to investigate its effects on quality of life and treatment compliance.

Material and methods. The study involved 677 patients: 610 participants (90.4%) completely fulfilled the protocol, and another 67 (9.6%) dropped out. Therapy lasted for 16 weeks. Clinical visits were performed at Week 4, 8, 12 and 16 of the treatment.

Results. Rilmenidine (1-2 mg/d) therapy in Stage I-II AH was associated with BP target level achievement in 46.6% of the cases, with good therapy tolerability. Adverse events were registered in 11.9% of the participants, but treatment discontinuation and study termination was necessary in 4.4% of the subjects only. Combination of rilmenidine and amlodipine (2.5-5 mg/d) resulted in responder percentage increase to 87.5%, with simultaneous increase in adverse event rates, though.

Conclusion. ALTAIR trial results demonstrated high effectiveness and good tolerability of rilmenidine treatment, as monotherapy or in combination with amlodipine.

Key words: Arterial hypertension, rilmenidine, amlodipine, ALTAIR trial.

Введение

Повышение активности симпатической нервной системы (СНС) рассматривается в настоящее время не только как важнейшее звено па-

тогенеза артериальной гипертензии (АГ), но и как причина формирования целого ряда осложнений и сопутствующих метаболических нарушений [1,2]. С гиперактивностью СНС ассоци-

ируется развитие поражения органов-мишеней (ПОМ): миокарда, почек, сосудистой стенки, головного мозга. Повышенная симпатическая импульсация к сердцу способствует его гипертрофии, фиброзу и развитию нарушений ритма, в т.ч. фатальных. Гиперактивность СНС приводит к изменению реологических свойств крови, повышению агрегации тромбоцитов и тромбогенезу, а также к нарушению функции эндотелия. Крайне негативными являются метаболические последствия гиперсимпатикотонии, способствующей формированию инсулинорезистентности и гиперинсулинемии.

Таким образом, позитивные последствия симпатолитической терапии при АГ представляются очевидными, а применение симпатолитических препаратов патогенетически обоснованным. Существуют два основных уровня фармакологической блокады негативных эффектов СНС: центральный и периферический. Уменьшение периферических эффектов СНС путем блокады β -адренорецепторов имеет ряд ограничений: хронические обструктивные болезни легких, облитерирующие заболевания сосудов нижних конечностей и др., и может сопровождаться неблагоприятными метаболическими эффектами — гипергликемией, дислипидемией и др. Эффективность антигипертензивных средств центрального действия — α_2 -адреномиметиков, известна, но их применение ограничивается побочными эффектами: седативное действие, сухость во рту и синдром отмены. Открытие в 80-х годах прошлого столетия имидазолиновых рецепторов и синтез их селективных агонистов позволили по-новому взглянуть на возможности препаратов с центральным механизмом действия и привели к их «ренессансу» [3-5]. Комплексность устранения последствий гиперактивности СНС, включая положительные изменения в углеводном и липидном обменах, обосновали современный взгляд на данный класс лекарственных препаратов как на препараты выбора у пациентов с признаками гиперактивности СНС и АГ [6-8].

Согласно рекомендациям экспертов ВНОК [9] агонисты имидазолиновых рецепторов являются одной из основных групп антигипертензивных препаратов, которые используются в качестве первой линии терапии. Однако применение этих препаратов в широкой клинической практике до сих пор ограничено, что, возможно, связано с недостаточным опытом россий-

ских врачей, отсутствием данных, полученных на репрезентативной национальной выборке в отношении эффективности и переносимости лечения, основанного на этом классе лекарственных средств. Это, прежде всего, касается рилменидина, который в ряде крупных мировых исследований продемонстрировал отличный профиль переносимости и высокую эффективность в различных возрастных категориях [10,11]; он обладает целым рядом преимуществ в отношении влияния на метаболические показатели, вегетативную регуляцию кровообращения, ремоделирование сердца и сосудов [12,13].

Все это послужило основанием для проведения многоцентрового, открытого, титрационного исследования рилменидина (Альбарел[®], ЭГИС АО, Венгрия). Исследование получило название АЛБТАИР (Альбарел: эффективность и переносимость при Артериальной гипертензии). Цель его — оценка антигипертензивной эффективности и безопасности терапии рилменидином в монотерапии и в комбинации с амлодипином (Кардилопин[®], ЭГИС АО, Венгрия) у большой группы амбулаторных больных мягкой и умеренной (I-II степеней) АГ по классификации ВОЗ/МОАГ 1999, его влияния на качество жизни (КЖ), а также приверженность больных лечению.

Материалы и методы

Критерии включения и исключения. В исследование включены амбулаторные больные в возрасте > 18 лет, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями включения служили:

- документированная АГ длительностью не менее года на момент скрининга или впервые выявленная АГ;
- артериальное давление (АД) $\geq 140/90$ мм рт.ст., но $\leq 179/109$ мм рт.ст. при трехкратном измерении в положении сидя;
- способность больных прекратить прием антигипертензивных препаратов на 2 недели («wash-out» период);
- использование надежных методов контрацепции у женщин детородного возраста.

Критерии исключения:

- систолическое АД (САД) ≥ 180 мм рт.ст. и/или диастолическое АД (ДАД) ≥ 110 мм рт.ст. на момент включения;
- вторичная АГ;
- невозможность временной отмены антигипертензивной терапии с наличием или планируемой беременностью; с недавно перенесенным инфарктом миокарда (ИМ), менее полугода; тяжелой сердечной недостаточностью (СН) III-IV функциональных классов (ФК) по классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (NYHA);

- атриовентрикулярная блокада II-III степеней при отсутствии кардиостимулятора;
- печеночноклеточная или тяжелая почечная (клиренс креатинина < 15 мл/мин или сывороточный креатинин > 400 мкмоль/л) недостаточность;
- любые тяжелые сопутствующие заболевания;
- постоянный или периодический прием антидепрессантов, нейролептиков, опиоидов или симпатомиметиков;
- нежелание или неспособность выполнять требования протокола;
- участие в другом клиническом исследовании в течение предыдущих 3 месяцев;
- предшествующая терапия Альбарелом®.

Дизайн и методы исследования. Исследование было многоцентровым, открытым и проспективным. В исследовании приняли участие 13 центров из различных регионов России.

Всем пациентам после «wash-out» периода (Д-14) продолжительностью от 5 до 14 дней, назначался Альбарел® в дозе 1 мг/сут. (Д0), через месяц после начала терапии при недостижении целевого уровня АД доза рилменидина увеличивалась до 2 мг/сут. (М1). Следующий визит осуществлялся через 2 месяца после начала терапии (М2), в случае недостижения целевого АД добавляли амлодипин в дозе 2,5 мг/сут. 5 визит (М3) — через 3 месяца терапии, предусматривал при необходимости увеличение дозы амлодипина до 5 мг/сут. Заключительный визит выполнялся через 4 месяца лечения.

Все пациенты на скрининговом визите знакомились с протоколом и подписывали информированное согласие; оценивались соответствие критериям включения в исследование и сопутствующая терапия, определяли АД, частоту сердечных сокращений (ЧСС), массу тела (МТ) и при необходимости отменяли антигипертензивную терапию (таблица 1). На визите включения (Д0) проводили измерение АД и ЧСС, забор крови на клинический и биохимический

анализы, регистрировали электрокардиограмму (ЭКГ), оценивали КЖ по 100-балльной шкале, исследовали глазное дно (если последний такой осмотр был < 6 месяцев до включения). На заключительном визите через 4 месяца терапии повторяли тот же объем обследований. На визитах М1, М2, М3 и М4 измеряли АД, ЧСС и МТ, оценивали приверженность лечению и сопутствующую терапию. Во время исследования больные могли быть исключены из него в случае отказа больного, появления критериев исключения, приверженности лечению < 80%, > 120% и развитие нежелательных явлений, потребовавших отмены терапии.

Характеристика больных, включенных в исследование. Были включены 677 больных, из них полностью без отклонений завершили протокол — 610 (90,4%), выбыли из исследования — 67 (9,6%), в т.ч. 28 (4,1%) по причине побочных эффектов терапии, 10 (1,5%) по причине неэффективности лечения, 27 (4%) из-за плохой приверженности лечению и потери контакта. Из анализа исключены еще 2 пациента в связи с нарушениями протокола со стороны исследователей.

Характеристика пациентов, участников исследования, представлена в таблице 2.

Факторы риска. При анамнестической оценке факторов риска (ФР) было обнаружено, что в исследовании 49 (7,2%) пациентов имели 1 ФР, 559 (82,6%) — 2 ФР, 46 (6,8%) — 3 и более ФР. Средняя продолжительность АГ составила 93±84 месяца и колебалась от 1 до 636 месяцев (53 года). Распределение больных по группам риска следующее:

- Риск 1 — 31 (4,5%)
- Риск 2 — 281 (41,5%)
- Риск 3 — 291 (42,9%)
- Риск 4 — 74 (10,9%)

На момент визита включения средний уровень АД в положении сидя составил 155±11/95±7 мм рт.ст., в положении стоя — 153±13/95±6 мм рт.ст., ЧСС — 71±13 уд./мин. и 71±6 уд./мин., соответственно.

Таблица 1

Схема проведения исследования по визитам

Визиты	Д-14	Д0	М1	М2	М3	М4
Информированное согласие	+					
Анамнез	+					
АД, ЧСС, МТ	+	+	+	+	+	+
Сопутствующая терапия	+	+	+	+	+	+
Приверженность лечению			+	+	+	+
Клинический анализ крови		+				+
АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, ГГТП		+				+
ОХС, ЛВП, ТГ		+				+
Na ⁺ , K ⁺ , общий белок, креатинин, мочевая кислота, глюкоза плазмы натощак		+				+
ЭКГ		+				+
Глазное дно, если последнее исследование было < 6 месяцев до визита Д-14		+				+
КЖ		+				+

Примечание: АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; ГГТП — гамма-глутамилтранспептидаза; ОХС — общий холестерин; ЛВП — липопротеиды высокой плотности; ТГ — триглицериды.

Таблица 2

Характеристика больных, включенных в исследование (n=667)

Показатель	Число больных /среднее значение
Мужчин/женщин	249 (36,7%)/ 428 (63,3%)
Возраст, лет	54,4±11,3
ИМТ, кг/м ²	29,3±4,2
Ожирение	277 (40,9%)
Избыточная МТ	280 (41,3%)
Основные ФР	
Мужчин > 55 лет	111 (44,5%)
Женщин > 65 лет	105 (24,5%)
Курение	152 (22,5%)
ОХС > 6,5 ммоль/л	197 (29,1%)
Семейный анамнез ССЗ	415 (61,3%)
Наличие ПОМ*	405 (59,8%)
ГЛЖ	346 (51,1%)
Протеинурия или микроальбуминурия	62 (9,2%)
Креатининемия	3 (0,4%)
Признаки наличия атеросклеротических бляшек в сонных артериях	44 (6,5%)
Ангиопатия сетчатки	260 (38,4%)
АКС*	81 (12,0%)
Инсульты или ТИА	23 (3,3%)
ИБС (ИМ, стенокардия или АКС)	70 (10,3%)
Поражение почек (ХПН)	7 (1,0%)
Болезни периферических сосудов (облитерирующий атеросклероз)	16 (2,2%)
Тяжелая ангиопатия сетчатки	9 (1,3%)
СД	30 (4,4%)
Длительность АГ, мес.	93±84

Примечание: * — рассчитано только для тех пациентов, у которых данный параметр известен; ИМТ — индекс МТ; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка; АКС — ассоциированные клинические состояния; ТИА — транзиторная ишемическая атака; СД — сахарный диабет; АКС — аортокоронарное шунтирование; ХПН — хроническая почечная недостаточность.

Терапия АГ на момент скрининга. Антигипертензивную терапию до включения в исследование получали 496 (73,3%) больных, в т.ч. монотерапию — 306 (61,7%), комбинированную терапию из 2 препаратов — 170 (34,3%), 3 и более препаратов — 20 (4%) пациентов. Однако у 354 (71,3%) больных лечение не было эффективным, и у 61 (13%) появились проблемы с переносимостью терапии. 181 (26,7%) пациент был включен в исследование без предшествующей антигипертензивной терапии.

У 109 (16%) больных в течение исследования использовалось сопутствующее лечение: чаще всего пациенты получали противодиабетические препараты — 29 (26,6%), статины — 16 (14,7%), аспирин — 12 (11%), предуктал — 4 (3,7%), тиреоидные гормоны — 4 (3,7%), противоязвенные средства — 7 (6,4%). 259 (38,3%) пациентов соблюдали диету, рекомендуемую при АГ.

Средний уровень АД на визите Д0 составил 155,8±11,3/95,7±7,1 мм рт.ст. в положении сидя и 154,6±11,4/94,3±6,7 мм рт.ст. в положении стоя. ЧСС — 71,1±11,3 и 73,9±7,2 уд./мин., соответственно.

Результаты

Анализ эффективности терапии.

Динамика АД по всей группе представлена на рисунке 1. На протяжении исследования отмечалось существенное прогрессирующее снижение уровня АД. В таблице 3 суммируются доли больных, получавших различные дозы

исследуемых препаратов на каждом визите. С учетом того, что все пациенты к моменту окончания исследования находились на различных дозах препаратов в зависимости от реакции на лечение, был выполнен отдельный анализ динамики АД в подгруппах монотерапии рилменидином в дозах 1 и 2 мг (первый и второй дозовые уровни, соответственно) и комбинированной терапии в дозах амлодипина 2,5 и 5 мг (третий и четвертый дозовые уровни).

К визиту М1 на 1 дозовом уровне рилменидина достигли целевого АД 158 (23,3%) пациентов. У остальных больных доза была увеличена до 2 мг/сут. Изменения параметров гемодинамики у пациентов, оставшихся до окончания исследования на 1 дозовом уровне, отражены в таблице 4. Суммарное снижение АД составило в этой подгруппе 21,8 мм рт.ст. к визиту М4 для САД и 12,6 мм рт.ст. для ДАД. ЧСС у этих пациентов незначительно снизилась к визиту М1 и в дальнейшем существенно не менялась. На визите М1 выбыли 28 (4,1%) больных, из них по причине побочных эффектов — 13 (1,9%).

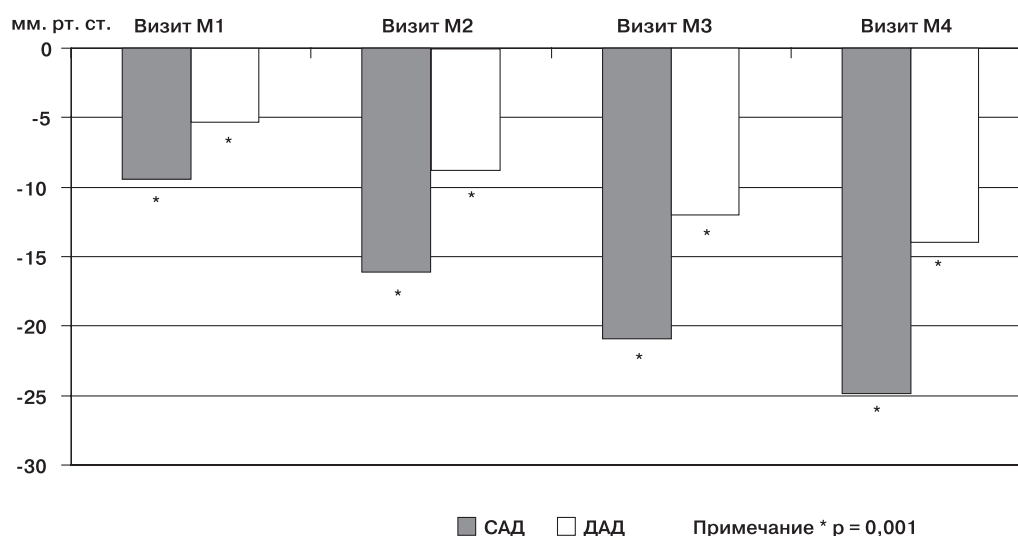


Рис. 1 Динамика АД по визитам (вся группа).

Таблица 3

Число больных (n), находившихся на различных дозовых режимах во время исследования

Визит	1 мг/сут. рилменидин	2 мг/сут. рилменидин	2 мг/сут. рилменидин + 2,5 мг/сут. амлодипин	2 мг/сут. рилменидин + 5 мг/сут. амлодипин
М1 (n=667)	667			
М2 (n=649)	158 (24,3%)	491 (75,7%)		
М3 (n=630)	138 (21,9%)	176 (27,9%)	316 (50,2%)	
М4 (n=610)	128 (21,0%)	162 (26,6%)	132 (21,6%)	188 (30,8%)

Визит М2 был выполнен 649 пациентами. На этом визите к терапии был добавлен амлодипин 2,5 мг/сут. 316 (48,7%) больным. Всего на визите М2 достиг целевого АД 301 больной (46,4%). Динамика АД и ЧСС на протяжении исследования у пациентов, которым доза рилменидина была увеличена до 2 мг/сут. и дальнейшая титрация дозы не проводилась, представлена в таблице 5. Достигли целевого АД на 2 дозовом уровне Альбарела® 180 (27,7%) пациентов. Суммарное снижение АД в этой подгруппе составило 28,1 мм рт.ст. для САД и 15 мм рт.ст.

для ДАД. Величина АД в этой подгруппе также оставалась стабильной до конца исследования. Следует отметить, что у 16 пациентов доза была увеличена с 1 до 2 мг/сут. рилменидина на визите М2. На визите М2 терапия была прекращена у 19 больных (3,1%), из них по причине побочных эффектов только у 3 (0,4%).

Следующий визит М3 был выполнен у 630 пациентов. На этом визите достигли целевого АД на комбинированной терапии в дозе 2 мг/сут. рилменидина и 2,5 мг/сут. амлодипина 107 пациентов – 33,9% от общего числа больных, получав-

Таблица 4

Изменения показателей гемодинамики у пациентов на дозовом уровне 1 – 1 мг/сут. Альбарела® (n=128)

Визит	САД, мм рт.ст.	ДАД, мм рт.ст.	Динамика	ЧСС, уд./мин.
Д0	147,3±9,6	91,8±10,7		64,4±5,6
М1	130,1±8,0*	81,5±5,7*	- 17, 2/-10,3	61,6±7,0*
М2	125,5±13,2*	79,2±5,8*	- 11,0/-2,3	60,8±8,1
М3	124,8±7,5	78,1±6,6	- 0,7/-1,1	59,9±7,7
М4	125,5±7,2	77,6±6,1	+0,7/-0,6	60,3±5,9

Примечание: * – p<0,01 по сравнению с предыдущим визитом.

Таблица 5

Изменения показателей гемодинамики у пациентов на дозовом уровне 2 – 2 мг/сут. Альбарела® (n=162)

Визит	САД, мм рт.ст.	ДАД, мм рт.ст.	Динамика	ЧСС, уд./мин.
Д0	154,2±8,8	94,3±6,1		72,6±7,9
М1	143,6±10,7*	88,7±6,2*	- 10,7*/-5,6*	70,4±10,1*
М2	132,6±6,2*	82,7±5,2*	- 11,0*/-6,0*	69,3±8,0*
М3	129,2±6,5*	80,8±5,9*	- 3,4*/-1,9	69,1±12,2
М4	126,2±7,8*	79,3±5,4	- 3,0/-1,5	68,1±13,4

Примечание: * – p<0,01 по сравнению с предыдущим визитом.

ших комбинированную терапию. Динамика АД и ЧСС по визитам в этой подгруппе представлена в таблице 6. Суммарное снижение АД в этой подгруппе составило 27,6 мм рт.ст. для САД, из них 13,6 мм рт.ст. после перехода на комбинированную терапию, и 14,6 мм рт.ст. для ДАД – 8,2 мм рт.ст. за счет присоединения амлодипина 2,5 мг/сут. Увеличение дозы Кардилопина® до 5 мг потребовалось у 188 (29,8%) больных. Всего к визиту М3 достигли целевого АД 442 (70%) больных. Терапия была прекращена у 20 (3,2%) больных, из них по причине побочных эффектов у 4 (0,6%).

Визит М4 (заключительный) был выполнен 610 пациентами. Достигли целевого АД на максимально предусмотренных в исследовании до-

зах препаратов 92 больных – 48,9% из тех, кому была увеличена доза амлодипина. Динамика АД и ЧСС на протяжении исследования в этой подгруппе отражена в таблице 7. Снижение АД в этой подгруппе пациентов составило в целом за 4 месяца терапии 22,6 мм рт.ст для САД и 12,7 мм рт.ст. для ДАД; ЧСС существенно не менялась.

Рисунок 2 иллюстрирует долю больных с целевыми значениями АД на каждом визите. Всего к визиту М4 достигли целевых значений АД 534 больных (87,5%). Приверженность терапии была достаточно высокой на протяжении всего исследования и составила > 90%.

По оценке врачами эффекта терапии в сравнении с предшествующим лечением 203

Таблица 6

Изменения показателей гемодинамики у пациентов на дозовом уровне 3 – 2 мг/сут. Альбарел® + 2,5 мг/сут. Кардилопин® (n=132)

Визит	САД, мм рт.ст.	ДАД, мм рт.ст.	Динамика	ЧСС, уд./мин.
Д0	158,7±10,3	96,8±6,1		72,2±10,2
М1	150,1±11,1	92,9±6,9	-8,7*/-3,9*	70,8±7,9
М2	144,1±8,1	90,2±5,8	-6,0*/-2,7*	70,4±11,0
М3	134,9±6,9	82,8±6,2	-9,8*/-7,6*	70,3±10,8
М4	131,1±6,9	82,2±5,9	-3,8*/-0,6	70,1±9,6

Примечание: * - p<0,01 по сравнению с предыдущим визитом.

Таблица 7

Изменение показателей гемодинамики у пациентов на дозовом уровне 4 – 1 мг/сут. Альбарел® + 5 мг/сут. Кардилопин® (n=188)

Визит	САД, мм рт.ст.	ДАД, мм рт.ст.	Динамика	ЧСС, уд./мин.
Д0	161,6±12,4	98,1±6,4		73±11,0
М1	157,6±11,4	95,3±6,6	- 4,0*/-2,8	72±9,3
М2	152,9±9,8	92,9±6,8	- 4,7*/-2,4*	71,3±9,5
М3	147,1±8,4	90,3±6,7	-5,8*/-2,6*	71,0±10,1
М4	139,4±10,5	85,4±6,5	-7,7*/-4,9*	70,5±11,2

Примечание: * - p<0,01.

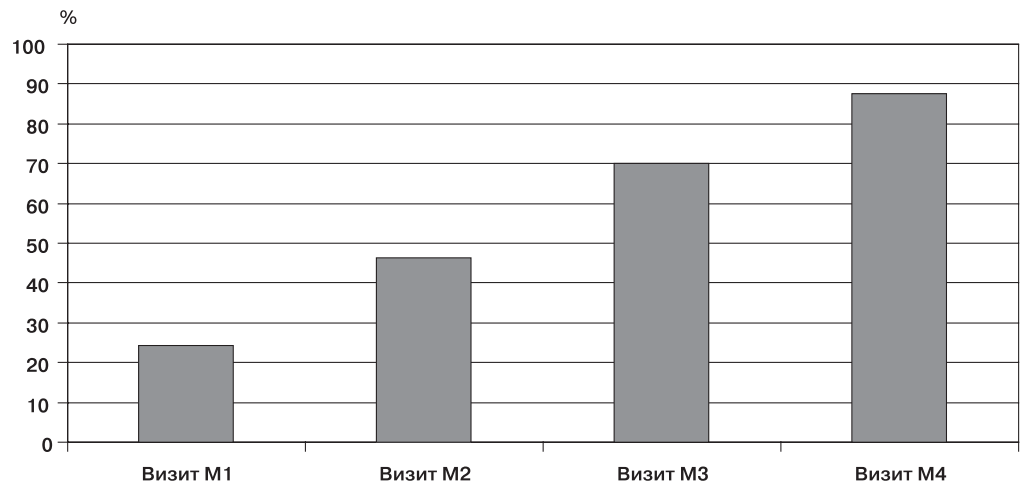


Рис. 2 Доля больных, достигших целевого АД.

(33,3%) оценили эффект как очень хороший, 302 (49,5%) – как хороший, 92 (15,1%) – как удовлетворительный и 13 (2,1%) – без эффекта. Переносимость терапии рассматривали как очень хорошую – 230 (37,7%), хорошую – 322 (52,8%), удовлетворительную – 55 (9%) и плохую – 2 (0,3%).

Субъективно эффект терапии, по сравнению с предшествующим лечением, 194 (31,8%)

больных оценили как очень хороший, 339 (55,6%) как хороший, 64 (10,5%) – как удовлетворительный и 10 (1,6%) посчитали лечение неэффективным. 432 (70,8%) больных выразили желание в последующем продолжить лечение исследуемыми препаратами (рисунки 3-6). Необходимо отметить, что данные, приведенные на рисунках 3-6, относятся только к пациентам, прошедшим визит М4.

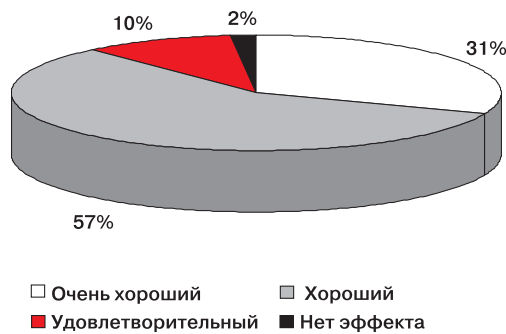


Рис. 3 Субъективная оценка пациентами эффективности терапии.

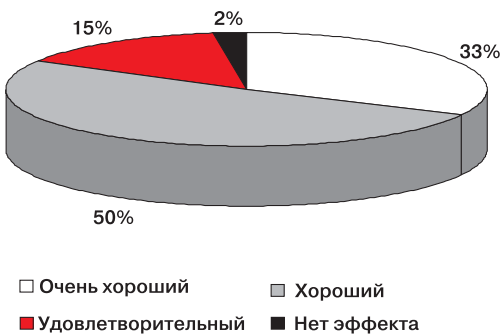


Рис. 4 Оценка врачами эффекта терапии.

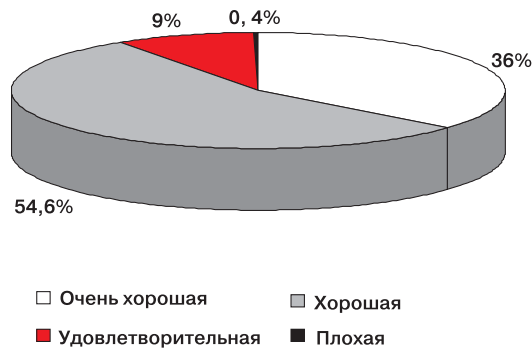


Рис. 5 Оценка врачами переносимости терапии.

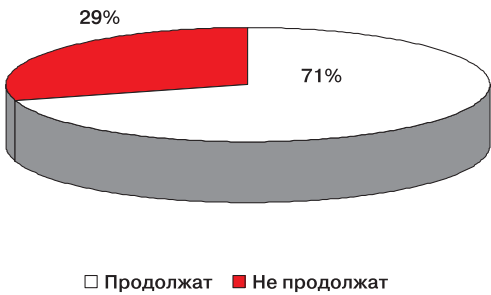


Рис. 6 Желание продолжить терапию Альбарелом® по окончании исследования.

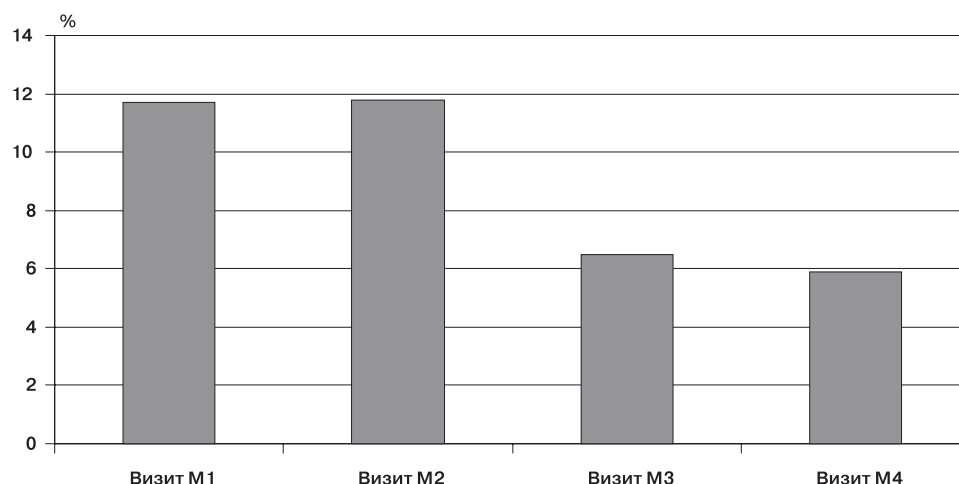


Рис. 7 Количество пациентов (%), у которых наблюдались побочные эффекты.

Побочные эффекты терапии наблюдались всего у 11,9% больных, но лишь у 4,4% это потребовало отмены лечения и прекращения участия в исследовании. При этом максимальное число побочных эффектов зафиксировано на визите М1, в дальнейшем за счет исключения больных с побочными эффектами их число уменьшилось и не нарастало даже при переходе на комбинированную терапию (рисунок 7). Характер побочных эффектов приведен в таблице 8. Среди них чаще отмечались сухость во рту и сонливость.

Таблица 8

Характер побочных эффектов	
Сухость во рту	50 (9,3%)
Сонливость, заторможенность	12 (1,9%)
Слабость	14 (2,2%)
Головная боль	14 (2,2%)
Аллергические реакции	3 (0,4%)
Боли в животе	3 (0,4%)
Кашель, ОРВИ	3 (0,4%)
Бессонница	1 (0,1%)
Отеки голеней (визит М3)	1 (0,1%)
Выход из исследования по причине побочных эффектов	28 (4,4%)

Обсуждение

АЛБТАИР — первое, крупное, многоцентровое исследование применения рилменидина, выполненное в российской популяции. Это исследование открытое и неконтролируемое; в его задачи не входило сравнение эффективности терапии рилменидином с другими классами антигипертензивных средств. Ранее было выполнено большое количество работ по сравнительной эффективности монотерапии рилменидином, которые продемонстрировали сопоставимую эффективность с другими препаратами цент-

рального действия (метилдопа, клонидин), празозином, нифедипином, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), β-адреноблокаторами, диуретиками [11, 14].

В отношении эффективности и переносимости рилменидина больными АГ, было выполнено несколько крупных проектов на других популяциях. В 1988г опубликованы результаты исследования по оценке эффективности рилменидина в качестве монотерапии и в комбинации с другими препаратами у больных в широком возрастном диапазоне 22-80 лет [15]. Длительность терапии в этой работе существенно превышала настоящее исследование, но объем выборки был небольшим — 317 пациентов, из них 269 на монотерапии. В данном исследовании среднее снижение АД составило в различных группах 21-22 мм рт.ст. для САД, что сопоставимо с результатами, полученными в ходе проекта АЛБТАИР. Наиболее крупным исследованием, касающимся эффективности и переносимости рилменидина, был многоцентровой проект с участием 18235 пациентов, которые наблюдались 2072 врачами [16]. Следует отметить, что в отличие от настоящего исследования АЛБТАИР, исходный уровень АД в проекте [16] был выше и составил 175/102 мм рт.ст., что привело к тому, что степень снижения АД на монотерапии была несколько большей, чем по данным АЛБТАИРА — 27-28 мм рт.ст. для САД и 19-20 мм рт.ст. для ДАД в различных возрастных группах. В остальном эффективность и переносимость препарата в российской популяции оказались сопоставимыми с другими странами Европы.

При анализе подгрупп больных, получавших различные дозы препаратов, отчетливо видно,

что, чем большие дозы требовались для достижения целевого АД, тем более высокими были исходные величины АД на визите Д0. В таблице 6 представлены данные по всем пациентам, получавшим максимально предусмотренные дозы, включая больных, которые не достигли целевых значений АД. Этим объясняется менее выраженное снижение АД в этой подгруппе по сравнению с остальными.

Анализ динамики АД в первой и второй подгруппах (таблицы 4,5) свидетельствует о том, что среди пациентов, реагирующих на монотерапию рилменидином, эффект сохраняется на протяжении 4 месяцев лечения и даже несколько нарастает со временем. Эти данные имеют существенное практическое значение и еще раз подтверждают, что максимальный эффект терапии данным классом препаратов развивается на протяжении достаточно большого отрезка времени.

Одной из существенных особенностей проекта АЛЪТАИР является оценка эффекта комбинированной терапии с амлодипином. Ранее в большинстве работ изучалась комбинация рилменидина с диуретиками, ИАПФ [11,14]. Только в упомянутом ранее исследовании [16] 4% врачей назначали совместно с рилменидином антагонисты кальция, но отдельного анализа данной подгруппы не проводили. Считается, что агонисты имидазолиновых рецепторов можно использовать в комбинации практически со всеми классами антигипертензивных препаратов, включая β -адреноблокаторы при отсутствии противопоказаний.

Проведенное исследование показало, что комбинация рилменидина с амлодипином позволяет повысить долю больных, достигающих целевых значений АД на 33,9% при назначении дозы в 2,5 мг/сут. и на 66,1% при увеличении дозы амлодипина до 5 мг/сут., которая не является максимальной. Полученные результаты свидетельствуют о достаточно высокой эффективности подобной комбинации и позволяют рекомендовать ее для широкого применения на практике. Следует иметь в виду,

что переход на комбинированную терапию не сопровождается существенным увлечением числа побочных эффектов, что также может служить доводом в пользу назначения подобной комбинации.

Результаты проведенного исследования также представляют интерес с позиций анализа отношения больных к лечению. Препараты центрального действия занимают незначительную долю среди используемых в России. В то же время, подавляющее большинство участников исследования отметили желание продолжить терапию рилменидином по окончании проекта и считали терапию, получаемую во время исследования, более эффективной в сравнении с проводимой ранее, что свидетельствует о необходимости расширения сферы использования данного класса препаратов.

Заключение

Основные результаты исследования АЛЪТАИР свидетельствуют о том, что назначение рилменидина больным АГ I-II степеней сопровождается достижением целевых значений АД в 46,6% случаев в условиях хорошей переносимости лечения. Отказ от терапии по причине побочных эффектов не превышал 4%, что сопоставимо с эффектом плацебо. Комбинированная терапия рилменидином и амлодипином сопровождалась увеличением числа «респондеров» до 87,5% на фоне отсутствия существенного роста побочных эффектов.

Анонс предстоящих публикаций

Исследование АЛЪТАИР позволяет оценить результаты, полученные в различных подгруппах и, прежде всего, эффективность лечения у больных различного возраста, эффекты терапии на углеводный и липидный обмены у больных с нормальной и избыточной МТ, отдельный анализ эффективности при СД. Подробные результаты углубленного анализа полученных данных, в т.ч. частоты и выраженности побочных явлений терапии, будут опубликованы в течение 2006г.

Литература

1. Tatti P, Pahor M, Byington RP, et al. Outcome results of the fosinopril versus amlodipine cardiovascular events randomized trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 597-603.
2. Lindholm LH, Ibsen T, Dahlof B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For End-point reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 1004-10.
3. Bousquet P. Central cardiovascular effects of alpha-adrenergic drugs: differences between catecholamine and imidazolines. *J Pharmacol Exp Ther* 1984; 230: 232-6.
4. Guynet PG. Do imidazoline binding sites play a role in the efficacy of clonidine and related centrally acting antihypertensive drugs? *Am J Physiol* 1997; 273: R1580-4.
5. Ernsberger P, Haxhiu MA. The I1-imidazoline binding site is also functional receptor mediating vasodepression via the ventral medulla. *Am J Physiol* 1997; 273: R1572-9.
6. Bousquet P, Dontenwill M, Grenay H, Feldman J. Imidazoline Receptors in Cardiovascular and Metabolic Diseases. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 35(Suppl. 4): 21-5.
7. Krentz AJ, Evans AJ. Selective Imidazoline Receptors Agonists for Metabolic Syndrome. *Lancet* 1998; 351: 152-4.
8. Pollare T, Lithell H, Selinus I, et al. Sensitivity to insulin during treatment with atenolol and metoprolol: a randomized, double blind study of effects on carbohydrate and lipoprotein metabolism in hypertensive patients. *BMJ* 1989; 298: 1152-7.
9. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. *Артер гипертенз* 2000; 7/1, приложение.
10. Koldas L, Ayan F, Ikitimur B. Short term effects of rilmenidine on left ventricular hypertrophy and systolic and diastolic function in patients with essential hypertension. *Jpn Heart J* 2003; 44: 693-704.
11. Farsang C, Lengyel M, Borbas S, et al. Value of rilmenidine therapy and its combination with perindopril on blood pressure and left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension (VERITAS). *Curr Med Res Opin* 2003; 19(3): 205-17.
12. Sadowski Z, Azweld H, Kuch-Wocail, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients after 1 year of treatment with rilmenidine: a double-blind, randomized, controlled study. *J Hypertens* 1998; 16(Suppl. 3): S29-35.
13. Anichkov DA, Shastak NA, Schastnaya OV. Comparison of rilmenidine and lisinopril on ambulatory blood pressure and plasma lipids and glucose levels in hypertensive women with metabolic syndrome. *Curr Med Res* 2005; 21: 113-9.
14. Небиеридзе Д.В. Рилменидин — один из первых представителей агонистов имидазолиновых рецепторов: новые возможности лечения артериальной гипертензии. *Артер гипертенз* 2002; 8(4): 147-50.
15. Beau B, Mahieux F, Paraire M, et al. Efficacy and safety of rilmenidine for arterial hypertension. *Am J Cardiol* 1988; 61(7): 95D-102.
16. Luccioni R. Efficacy and Acceptability of Rilmenidine in 18235 Patients over One Year. *Presse Med* 1995; 124: 1827-64.

*Группа исследователей, принимавших участие в проекте: Е.В. Шляхто, А.О. Конради, Ю.В. Свиричев (Санкт-Петербург), С.Ю. Марцевич, Г.Ш. Малкиман, Н.В. Пушкарева, Д.В. Небиеридзе, Н.А. Мухин, В.С. Моисеев, В.В. Фомин, Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская (Москва), С.В. Недогода, В.В. Цома, Т.А. Чаляби (Волгоград), А.С. Галявич (Казань), Э.Г. Волкова (Челябинск), З.Г. Бондарева (Новосибирск), П.Я. Довгалецкий, М.Р. Шамьюнов (Саратов), О.А. Хрусталева (Ярославль), Л.И. Кательницкая, Л.А. Хаишева (Ростов-на-Дону), Л.И. Гапон (Тюмень), И.А. Велижанина (Тюмень).

Поступила 13/12-2005