

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

РИЛМЕНИДИН: ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ МЯГКОЙ И УМЕРЕННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Якушин С. С., Иванкова Н. И., Сазонова Н. С., Вилесова Н. В., Иванова Г. О.

Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова; Рязанский областной клинический кардиологический диспансер

Резюме

Изучены эффективность, переносимость рилменидина и возможность кардиопротективного действия препарата у больных мягкой и умеренной АГ. В исследование был включен 51 пациент (средний возраст — $57,7 \pm 2,5$ года) с АГ мягкой и умеренной степени. После “отмывочного периода” назначался рилменидин в дозе 1–2 мг в сутки. Исходно и через 12 недель терапии оценивалось изменение АД и ЧСС по данным суточного мониторирования АД (СМАД), показателей УЗИ сердца и биохимических показателей крови. Отмечена хорошая клиническая эффективность и переносимость альбарела; отсутствие неблагоприятного влияния на показатели липидного, углеводного, электролитного, пуринового обмена, функциональное состояние печени и почек; улучшение показателей УЗИ сердца. Рилменидин является эффективным и безопасным препаратом в лечении артериальной гипертонии, обладающим кардиопротекторным действием.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболический синдром, кардиопротективное действие, рилменидин.

В настоящее время среди антигипертензивных препаратов первого ряда, рекомендованных экспертами ВОЗ и международного общества по изучению артериальной гипертонии (АГ), 1999, Европейского гипертонического и кардиологического общества по ведению пациентов с артериальной гипертонией (2003), отсутствуют препараты центрального действия, которые первыми стали применяться в практике лечения АГ более 40 лет назад. Последнее было обосновано ключевой ролью центральной нервной системы (ЦНС) в патогенезе АГ.

В последующем, когда было установлено, что такие препараты центрального действия как клонидин, метилдопа, резерпин часто вызывают серьезные побочные эффекты (сонливость, депрессию, сексуальные расстройства, “рикошетную” АГ), а, с другой стороны, появились группы препаратов, улучшающие прогноз при АГ, их перестали использовать в качестве препаратов долговременной антигипертензивной терапии. Сейчас эти препараты применяются для купирования гипертонических кризов или по экономическим причинам из-за относительно низкой стоимости [1].

В настоящее время установлено, что активация ЦНС определяет не только повышение и поддержание артериального давления (АД) [2] и корректирует со степенью его повышения [3], но и способствует развитию атеросклероза и изменений в органах-мишенях [5], что свидетельствует о сохраняющейся важной роли ЦНС и активизации её симпатического отдела в патогенезе АГ

и оправдывает необходимость планового применения антигипертензивных препаратов центрального действия.

Открытие французскими учеными I_1 -имидазолиновых рецепторов, расположенных в вентролатеральном отделе ствола головного мозга и в проксимальных канальцах почек [4], предопределило создание II поколения препаратов центрального действия (селективных агонистов имидазолиновых рецепторов), оказывающих избирательное центральное симпатомиметическое действие. Кроме центрального механизма снижения уровня АД для данной группы препаратов характерен и почечный эффект, связанный со снижением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и обратным всасыванием Na^+ и воды [5].

Первым представителем селективных агонистов имидазолиновых рецепторов является препарат рилменидин (альбарел), антигипертензивная эффективность которого сопоставима с другими классами препаратов в лечении АГ [6], а, благодаря почти отсутствию стимуляции α_2 -адренорецепторов, значительно реже вызываются побочные эффекты, свойственные как селективным (метилдопа), так и неселективным (клонидин) агонистам α_2 -адренорецепторов.

Наконец, для этой группы препаратов и, в частности, для рилменидина, характерным является метаболическая нейтральность, а также отмечается активизация липолиза и повышение чувствительности тканей к инсулину [7, 8].

Наконец, при длительном применении рилменидина (до года) отмечается его положительное влияние на процессы ремоделирования миокарда левого желудочка (ЛЖ) — в частности, регрессии гипертрофии миокарда [9]; в меньшей степени изучено влияние препарата на изменение диастолической функции ЛЖ.

Сравнительные рандомизированные исследования показали сопоставимую клиническую эффективность с наиболее известными и широко используемыми представителями основных классов антигипертензивных средств, а также достоверно лучшую переносимость в сравнительных исследованиях с α -метилдопой и клоидином [10, 11].

Вышеописанные благоприятные эффекты агонистов имидазолиновых рецепторов и, в частности, рилменидина (альбарела), послужили основанием для включения их в Национальные рекомендации по лечению АГ (2001) в качестве препаратов I линии.

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности и переносимости рилменидина (альбарела), а также возможного кардиопротективного действия препарата у больных мягкой и умеренной АГ.

Материал и методы

Проведено открытое контролируемое клиническое исследование эффективности и переносимости альбарела у 51 больного мягкой и умеренной АГ: у 25 мужчин и 36 женщин в возрасте от 37 до 76 лет (средний возраст — $57,7 \pm 2,5$ года) со средней длительностью заболевания $13,7 \pm 2,4$ года. Следует отметить достаточно часто встречающуюся сопутствующую патологию: ИБС со стабильной стенокардией напряжения I–III ФК — 32 больных (64%); ожирение I–II степени — 22 больных (44%), сахарный диабет II типа — 10 больных (20%); в 3-х случаях отмечалась гиперурикемия, из них в одном случае — подагра.

Отягощенная наследственность по АГ встречалась у 40 больных (80%).

Критериями включения являлись показатели систолического и диастолического АД — 140–179 и 90–109 мм рт. ст., соответственно.

Критериями исключения являлись: нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, АВ-блокада II–III степени, хроническая сердечная недостаточность III–IV ФК по NYHA, печеночная и хроническая почечная недостаточность.

Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование выполнялось в соответствии с требованиями Хельсинской декларации и GCP.

За 2 недели до начала исследования больным отменялись антигипертензивные средства («отмывочный период»).

Протокол исследования включал анамнестические

и антропометрические данные с определением индекса массы тела, физикальное обследование с определением частоты сердечных сокращений (ЧСС) и АД, инструментальное исследование: суточное мониторирование АД (СМАД), эхокардиографическое (ЭхоКГ) и доплер—ЭхоКГ исследования, которые проводили по стандартным методикам на ультразвуковом аппарате «JE VVD 5» с определением линейных размеров левого предсердия (ЛП), конечно-диастолического (КДР) и конечно-систолического размеров (КСР) ЛЖ, толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ), индекса относительной толщины стенки ЛЖ (2H/D), фракции выброса (ФВ), массы миокарда ЛЖ, регургитации и степени ее выраженности, диастолической функции ЛЖ; тип диастолической дисфункции определяли на основании отношения скоростей потока в фазу быстрого и позднего диастолического наполнения (VE/VA); биохимическое исследование крови, включающее определение уровня общего холестерина, триглицеридов, β -липопротеидов, глюкозы, креатинина, мочевой кислоты, натрия, калия, аспартат- и аланинаминотрансфераз. Методы инструментального и биохимического исследования выполнялись после «отмывочного периода» и по окончании исследования.

Альбарел назначался в дозе 1 мг в сутки в течение 12 недель, при недостаточном эффекте доза увеличивалась до 2 мг/сутки (18 больных).

Клиническая эффективность терапии оценивалась по следующим критериям: очень хорошая — при нормализации АД, хорошая — при снижении среднесуточного САД/ДАД на 10% по сравнению с исходным, удовлетворительная — при снижении АД на 5–9%. Терапия считалась неудовлетворительной при отсутствии положительной динамики клинического состояния больных. Переносимость определялась как хорошая (при отсутствии побочных эффектов), удовлетворительная (легко переносимые побочные эффекты) и неудовлетворительная (плохо переносимые побочные эффекты, требующие отмены препарата). Определение степени достоверности причинно-следственной связи возникаемых неблагоприятных побочных реакций с приемом альбарела проводилось по шкале С.А. Naranjo et al. с установлением определенной, вероятной, возможной или сомнительной связи [12].

Статистическая обработка осуществлялась с использованием пакета компьютерных программ STATGRAPHICS с вычислением средних арифметических значений (M) и ошибки средних величин (m). Для суждения о достоверности различий использовался критерий t-Стьюдента; данные считались статистически достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты

В результате проведенного исследования оказалось, что курс лечения альбарелом закончили все больные.

Таблица 1

**Изменение уровня артериального давления и частоты сердечных сокращений
(по данным суточного мониторингирования) до и после 12-недельной терапии альбарелом ($M \pm m$)**

Среднесуточный показатель	Исходные данные	Через 12 недель	Степень изменения, %	p
САД, мм рт.ст.	153,4 $\pm$ 2,5	138,1 $\pm$ 2,8	11,1	< 0,001
ДАД, мм рт.ст.	98,0 $\pm$ 1,9	86,3 $\pm$ 1,5	11,3	< 0,001
ЧСС, уд/мин	69,7 $\pm$ 2,1	69,0 $\pm$ 1,8	1,0	>0,05

Через 12 недель терапии очень хорошая клиническая эффективность была достигнута у 17 больных (33,3%), хорошая — у 22-х (43,2%), удовлетворительная — у 7 (13,7%) и неудовлетворительная — у 5 пациентов (9,8%).

Влияние альбарела на показатели АД и ЧСС до и после курсового лечения приведены в табл. 1.

Среднесуточное снижение АД после курсового лечения альбарелом оказалось высоко достоверным и в равной степени относилось к снижению как систолического (на 11,1%), так и диастолического (на 11,3%) АД; в то же время, ЧСС достоверно не изменялась.

Терапия альбарелом имела хорошую переносимость у 46 больных (91,2%); удовлетворительная переносимость отмечалась у 5 (9,8%) больных и характеризовалась возникновением невыраженных побочных эффектов (сухость во рту, легкая сонливость), ни в одном случае не потребовавшая отмены препарата. По шкале А. Naranjo достоверность причинно-следственной связи с неблагоприятной побочной реакцией при применении альбарела в 3-х случаях расценивалась как определенная, в 2-х — как вероятная [12].

Хорошей клинической переносимости соответствовала и хорошая биологическая переносимость альбарела (табл.2).

Как свидетельствуют вышеприведенные данные, существенных изменений в содержании общего билирубина, трансаминаз, креатинина, мочевой кислоты, натрия, калия не выявлено, в то же время отмечалась благоприятная тенденция снижения уровня холестерина, бета-липопротеидов и глюкозы крови.

По исходным данным ЭхоКГ, среди обследованных ЛП было увеличено у 31 больного, КДР расширен у 17, КСР — у 15 больных. Сократимость миокар-

да была удовлетворительной ($ФВ > 50\%$) у всех наблюдаемых больных; гипертрофия ЛЖ с утолщением МЖП и/или ЗСЛЖ отмечалась у 26 больных. После лечения альбарелом отмечалась тенденция к уменьшению КДР и тенденция к возрастанию $ФВ$, в том числе, в 63% случаях $ФВ$ увеличивалась на 2 % и более. При доплер-ЭхоКГ у 31 больного (61%) диагностирована диастолическая дисфункция ЛЖ, в том числе, гипертрофического типа (V_e/V_a меньше 0,85) — у 26 пациентов; после курсового применения альбарела происходило достоверное изменение диастолической дисфункции с возрастанием показателя V_e/V_a на 26%.

Наконец, в динамике отмечается тенденция к уменьшению массы миокарда ЛЖ и увеличению индекса относительной толщины стенки ЛЖ ($2H/D$).

Обсуждение

Терапия альбарелом в течение 12 недель у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией привела к достоверному снижению САД и ДАД в равной степени, что является вполне объяснимым с учетом центрального и периферического действия препарата; важным отличительным моментом при этом является отсутствие изменений ЧСС.

Нами отмечена хорошая клиническая эффективность (76,5% случаев) и переносимость (91,2 % случаев) альбарела, несмотря на частое сочетание АГ с ИБС, сахарным диабетом и метаболическим синдромом.

Важным аспектом длительного применения препарата является его метаболическая нейтральность, а ряд показателей — таких, как уровень холестерина, бета-липопротеидов и глюкозы, имеют отчетливую тенденцию к улучшению, что позволяет широко использовать

Таблица 2

Изменение биохимических показателей крови до и после 12-недельной терапии альбарелом ($M \pm m$)

Показатель	Исходные данные	Через 12 недель
Холестерин, ммоль/л	5,28 $\pm$ 0,14	4,80 $\pm$ 0,20
Бета-липопротеиды, ед	45,2 $\pm$ 3,7	40,8 $\pm$ 3,1
Общий билирубин, мкмоль/л	10,7 $\pm$ 0,4	10,1 $\pm$ 0,4
Аспартатаминотрансфераза, ммоль/л	0,38 $\pm$ 0,01	0,40 $\pm$ 0,03
Аланинаминотрансфераза, ммоль/л	0,45 $\pm$ 0,04	0,44 $\pm$ 0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,91 $\pm$ 0,27	5,4 $\pm$ 0,21
Креатинин, ммоль/л	0,078 $\pm$ 0,002	0,076 $\pm$ 0,003
Калий, ммоль/л	4,02 $\pm$ 0,06	3,96 $\pm$ 0,05
Натрий, ммоль/л	138,7 $\pm$ 0,4	139,8 $\pm$ 0,6
Мочевая кислота, мкмоль/л	0,298 $\pm$ 0,014	0,287 $\pm$ 0,011

Таблица 3

Результаты эхокардиографического исследования до и после лечения альбарелом

Показатели	Исходно	После лечения
Левое предсердие, см	3,94±0,08	3,92±0,07
Конечный диастолический размер ЛЖ, см	5,51±0,08	5,30±0,10
Конечный систолический размер ЛЖ, см	3,40±0,06	3,36±0,08
Толщина межжелудочковой перегородки, см	1,23±0,003	1,20±0,004
Толщина задней стенки ЛЖ, см	1,10±0,005	1,09±0,003
2H/D	0,423±0,005	0,430±0,004
Фракция выброса ЛЖ, %	64,4±0,63	66,6±0,9
Масса миокарда ЛЖ, г	188,6±3,1	177,9±5,0
Ve/Va	0,567±0,009	0,768±0,017*

Примечание: * означает достоверность $p < 0,001$.

его для лечения АГ у больных с нарушениями углеводного и липидного обмена.

Наиболее интересным оказалось изучение динамики размеров камер сердца, массы миокарда ЛЖ и сократительной функции сердца при лечении альбарелом, а также результаты доплер-ЭхоКГ, которые позволили выявить доклинические проявления сердечной недостаточности в виде нарушений диастолической функции ЛЖ у 31 больного. Выявленное закономерное возрастание показателя Ve/Va при установленной тенденции к уменьшению объема ЛП, массы миокарда ЛЖ и увеличению индекса относительной толщины

стенки ЛЖ, может рассматриваться как положительный результат и свидетельствовать о кардиопротективном действии альбарела. По-видимому, 3-месячный курс применения препарата является недостаточным для более достоверного суждения о кардиопротективном эффекте.

Таким образом, применение альбарела у больных мягкой и умеренной АГ в дозе 1-2 мг в течение 3-х месяцев является эффективным, имеет хорошую клиническую и биологическую переносимость и оказывает благоприятное действие на процессы ремоделирования ЛЖ.

Литература

1. Небиеридзе Р.В., Оганов Р.Г. Симпатолитики нового поколения: перспективы контроля артериальной гипертонии// Кардиоваскулярная терапия и проф. 2003;2:46-52.
2. Bousquet P. Identification and characterization of 11-imidazoline receptors: their role in blood regulation//Am. J. Hypertens. 2000;13:845-85.
3. Brook R, Julius S. Autonomic imbalance, hypertension, and cardiovascular risk//Amer. J. Hypertens. 2000;13:1125-9.
4. Lachaud-Petiti V, Podevich RA, Cheretien Y, Parini A. Imidazoline-guanidinium and α -2-adrenergic binding sites in basolateral membranes from human kidney// Eur. J. Pharmacol. 1991;206:23-31.
5. Reid J. Rilmenidine: a clinical overview//Am. J. Hypertens. 2000;13:106-11.
6. Окорочков В.Г., Мельникова Г.Н., Фомина В.А. и др. Опыт применения альбарела в лечении мягкой и умеренной артериальной гипертонии. Сборник тезисов Рос. нац. конгресса кардиологов. СПб, 2002;296.
7. Шилова Е.В., Задонченко В.С., Свиридова А.А. и др. Применение агониста имидазолиновых рецепторов моксонидина у больных артериальной гипертонией в сочетании с хроническими обструктивными заболеваниями легких// Кардиоваскулярная терапия и проф. 2002;3:19-24.
8. Scemama M, Fevrier B, Beucier J et al. Lipid profile and anti hypertensive efficacy in dyslipidemic hypertensive patients; comparison of rilmenidine with captopril// J. Cardiovasc. Pharmacol. 1995;26:34-9.
9. Frimareo B, Rosiello G, Sanno D et al. Reversal of LVH following a 12 month treatment with hyperium (rilmenidine)// Am. J. Cardiol. 1994;74:36-42.
10. Pollery C.T., Wilson J.V., Raqnell A.A. et al. Rilmenidine in mild – to moderate essential hypertension. A double-blind, randomized parallel-group, multicenter comparison with methyldopa in 157 patients//Curr. Ther. Res. -1990;47:194-221.
11. Fillashe J.P., Letac B., Galinier F. et al. Multicenter double-blind, comparative study of rilmenidine and clonidine in 133 hypertensive patients// Am. J. Cardiol.- 1988;61:810-5.
12. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions//Clin. Pharmacol. Ther. 1981;30:239-45.

Abstract

Efficacy, tolerability and cardioprotective properties of rilmenidine were examined in patients with mild to moderate arterial hypertension (AH). The trial involved 51 hypertensive subjects, mean age $57,7 \pm 2,5$ years. After wash-out period, rilmenidine was administered in the daily dose of 1-2 mg. At baseline and 12 weeks later, blood pressure (BP) and heart rate (HR) dynamics was assessed by the data from 24-hour BP monitoring (BPM), echocardiography, and biochemical blood assay. Good clinical efficacy and tolerability of albarel was observed, without disturbances of lipid, carbohydrate, electrolyte, purin metabolism, functional status of liver and kidneys. Rilmenidine treatment was also associated with EchoCG parameters improvement. Rilmenidine was effective and safe in arterial hypertension treatment, demonstrating cardioprotective properties as well.

Keywords: Arterial hypertension, metabolic syndrome, cardioprotective effects, rilmenidine.

Поступила 30/11-2004