

Возможность снижения индивидуального риска сердечно-сосудистых осложнений у лиц с артериальной гипертензией из групп высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений при лечении рилменидином

С.В. Недогода, И.В. Марченко, Т.А. Чаляби, У.А. Брель, В.А. Цома, Е.А. Прохорова, Э.С. Кесарева
Волгоградский государственный медицинский университет. Волгоград, Россия

Perspectives of decreasing individual cardiovascular risk in high- and very high risk patients with arterial hypertension, treated with rilmenidine

S.V. Nedogoda, I.V. Marchenko, T.A. Chalyabi, U.A. Brel', V.A. Tsoma, E.A. Prokhorova, E.S. Kesareva
Volograd State Medical University. Volgograd, Russia

Цель. Оценить возможность снижения индивидуального риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и влияния на суррогатные конечные точки: артериальное давление (АД), гипертрофию миокарда левого желудочка (ГЛЖ), скорость пульсовой волны (СПВ) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) II-III ст. высокого и очень высокого риска при 6-месячной монотерапии рилменидином.

Материал и методы. В открытое, клиническое исследование были включены 20 пациентов — 6 мужчин и 14 женщин; средний возраст $63,2 \pm 10,4$ года с АГ II-III ст. высокого и очень высокого риска, которым назначали рилменидин в дозе 2 мг/сут., длительность терапии — 6 месяцев. Всем пациентам исходно и после курсовой терапии проводили суточное мониторирование АД (СМАД), эхокардиографию, измерение СПВ, лабораторное обследование и рассчитывали индивидуальный риск ССО по Фремингемской модели.

Результаты. Через 6 месяцев монотерапии рилменидином целевой уровень АД был достигнут у 78% пациентов. По данным СМАД наблюдалось снижение среднесуточного систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) на 10,5% и 7,4% ($p < 0,05$) соответственно, скорость утреннего подъема снизилась по САД и ДАД на 51,2% и 18,4% ($p < 0,05$) соответственно. При этом коэффициент Т/Р по САД и ДАД при однократном приеме рилменидина составил 76,0% и 63% ($p < 0,05$) соответственно. Прием рилменидина сопровождался уменьшением толщины миокарда задней стенки ЛЖ с $10,2 \pm 0,2$ до $9,8 \pm 0,1$ мм и достоверным снижением СПВ на каротидно-фemorальном и каротидно-радиальном участках на 21,7% и 20,1% ($p < 0,05$) соответственно. Расчет исходного абсолютного риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) в течение 10 лет с использованием Фремингемской модели в группе по САД составил 23,9% (стандартный 4,4%), а по ДАД 28,6% (стандартный 5,9%). После полугодового лечения рилменидином он снизился до 10,0% и 10,9% ($p < 0,05$) соответственно.

Заключение. Рилменидин обладает не только выраженным антигипертензивным эффектом и благоприятно влияет на органы-мишени, но и существенно снижает 10-летний риск развития ИБС у пациентов с АГ высокого и очень высокого риска.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, рилменидин, скорость пульсовой волны.

Aim. To assess perspectives of decreasing individual cardiovascular event (CVE) risk and surrogate end-point incidence (blood pressure, BP; left ventricular hypertrophy, LVH; pulse wave velocity, PWV), in high- and very high-risk patients with Stage II-III arterial hypertension (AH), during 6-month rilmenidine monotherapy.

Material and methods. This open clinical trial included 20 high- and very high-risk patients (6 males and 14 females; mean age 63.2 ± 10.4 years), with Stage II-III AH, who were administered rilmenidine, 2 mg/d, for 6 months. At baseline and in the end of the treatment phase, all participants underwent 24-hour blood pressure monitoring (BPM), echocardiography (EchoCG), PWV measurement, biochemical examination, and individual CVE risk assessment by Framingham Scale.

Results. After 6 months of rilmenidine monotherapy, target BP level was achieved in 78% of the patients. According to 24-hour BPM results, mean circadian systolic and diastolic blood pressure (SPB, DBP) levels had decreased

by 10.5% and 7.4% ($p<0.05$), respectively. SBP and DBP morning surge rate had declined by 51.2% and 18.4% ($p<0.05$), respectively. For SBP and DBP, T/P coefficient was 76.0% and 63% ($p<0.05$), respectively. Rilmenidine therapy was associated with decrease in LV posterior wall thickness (from 10.2 ± 0.2 to 9.8 ± 0.1 mm), as well as carotid-femoral and carotid-radial PWV (by 21.7% and 20.1% ($p<0.05$), respectively). At baseline, total 10-year coronary heart disease (CHD) risk, calculated in Framingham model for SBP level, was 23.9% (standard risk 4.4%), for DBP level – 28.6% (standard risk 5.9%). After 6 months of rilmenidine monotherapy, the risk had decreased by 10.0% and 10.9% ($p<0.05$), respectively.

Conclusion. Rilmenidine possessed not only strong antihypertensive and organ-protective effects, but also decreased 10-year CHD risk in high- and very high-risk AH patients.

Key words: Arterial hypertension, rilmenidine, pulse wave velocity.

Артериальная гипертония (АГ) является одним из основных факторов риска (ФР) развития ишемической болезни сердца (ИБС) и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в т.ч. от инфаркта миокарда (ИМ) и мозгового инсульта (МИ) [1]. Безусловно, первоочередной задачей антигипертензивной терапии является снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смертности. Последние национальные рекомендации по диагностике и лечению АГ еще раз четко обозначали позицию экспертов о необходимости снижения индивидуального риска ССО при ведении больных АГ («риск-стратегия») [18].

Отличительной особенностью указанных выше рекомендаций стала последовательная и принципиальная позиция о необходимости использования агонистов имидазолиновых рецепторов в качестве одного из основных классов антигипертензивных препаратов, что отличает их от европейских и американских рекомендаций по лечению АГ.

Одним из «слабых» мест агонистов имидазолиновых рецепторов считают отсутствие большой доказательной базы по их положительному влиянию на жесткие и суррогатные точки при АГ.

Исходя из этих фактов, становится понятным и обоснованным значительный интерес к изучению кардио- и ангиопротективного действия представителя группы агонистов имидазолиновых рецепторов — рилменидина, у больных АГ высокого и очень высокого риска.

Целью настоящего исследования стала оценка возможности снижения индивидуального риска ССО и влияния на суррогатные конечные точки — артериальное давление (АД), гипертрофию миокарда левого желудочка (ГЛЖ) и скорость пульсовой волны (СПВ) у пациентов с АГ II-III степеней тяжести согласно классификации ВОЗ/МОАГ 1999 высокого и очень высокого риска при 6-месяч-

ной монотерапии рилменидином.

Материал и методы

В открытое, клиническое исследование были включены пациенты с АГ II-III ст. тяжести высокого и очень высокого риска, которым назначали рилменидин в дозе 2 мг/сут. (Альбарел, ЭГИС АО, Венгрия), длительность терапии составила 6 месяцев. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

Всем пациентам исходно и после курсовой терапии проводили суточное мониторирование АД (СМАД), эхокардиографию (ЭхоКГ), измерение скорости распространения пульсовой волны (СПВ) и лабораторное обследование.

СМАД выполняли на аппарате “SpaceLabs 90207” (США) по общепринятой методике [16]. В дневные часы (7:00-23:00) измерения производили каждые 15 мин, в ночные часы (23:00-7:00) — каждые 30 мин. Анализировались среднесуточные, дневные и ночные показатели систолического (САД), диастолического АД (ДАД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), показатели нагрузки давлением (Н), вариабельность (Var) АД и ЧСС, скорость утреннего подъема (СУП) АД; рассчитывался коэффициент Trough-to-peak (Т/Р). Для этого сравнивались 2 показателя: показатель снижения АД в конце интервала между приемами препарата (trough — остаточное действие) и показатель наибольшего снижения АД в течение всего интервала (peak — пиковое действие).

Измерение СПВ осуществлялось с помощью компьютеризированного устройства Colson (протокол исследования и оборудование аналогичное таковому в исследовании Complior, который автоматически рассчитывал СПВ). Принцип действия этого прибора заключается в

Таблица 1

Клиническая характеристика больных, получавших рилменидин

Показатель	Значение
Пол (мужчины/женщины)	6/14
Возраст, лет	$63,2\pm 10,4$
ИМТ	$28,3\pm 2,7$
Давность АГ, лет	$19,5\pm 8,9$
Отягощенная наследственность (n)	11
ТИА в анамнезе (n)	7
Наличие ГЛЖ (n)	20
Атеросклероз каротидных артерий (n)	9
Курение (n)	6

Примечание: ТИА — транзиторная ишемическая атака.

следующем: прибор регистрирует и анализирует форму ПВ в сонной и бедренной артериях, а затем время задержки ПВ между сонной и лучевой артериями. При этом с учетом влияния дыхательного цикла на СПВ исследование производится за 10 сердечных циклов, с последующим расчетом среднего значения времени задержки. Расстояние (D), пройденное ПВ измеряется по поверхности тела между точками регистрации: каротидно-фemorальная (КФ) СПВ – от яремной вырезки грудины до пульсации бедренной артерии в паховой области, и каротидно-радикальная (КР) СПВ – от яремной вырезки грудины до пульсации лучевой артерии в области шиловидного отростка. Время (t), за которое ПВ проходит эти расстояния, определяется этим прибором автоматически. СПВ оценивается как отношение D/t. Этот метод позволяет получать достоверные и воспроизводимые результаты и может использоваться в общеклинической практике для оценки индивидуального риска ССО у больных.

Лабораторное обследование включало определение содержания общего холестерина (ОХС), ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), триглицеридов (ТГ). Также оценивали уровни глюкозы натощак.

При статистической обработке результатов исследования использовали пакет статистических программ BMDP. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее, m – стандартная ошибка. Для выявления достоверности изменений до и после лечения использовали парный t-критерий Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при значении $p < 0,05$.

Результаты

Через 6 месяцев монотерапии рилменидином целевой уровень АД был достигнут у 78% пациентов. По данным СМАД наблюдалось снижение среднесуточного САД и ДАД на 10,5% и 7,4% соответственно ($p < 0,05$). При этом достоверные изменения ЧСС отсутствовали. На фоне лечения препаратом наблюдалось снижение среднесуточных показателей нагрузки по

САД и ДАД на 48,2% и 42,9% соответственно ($p < 0,05$). Снижение среднесуточного индекса времени (ИВ) гипертензии составило по САД и ДАД 42,2% и 44,9% соответственно ($p < 0,05$). Наблюдалось достоверное снижение показателей ВарСАД и ВарДАД за сутки на 30,0% и 33,2% соответственно ($p < 0,05$) (таблица 2).

Многочисленные исследования последних лет свидетельствуют о том, что большинство сердечно-сосудистых катастроф приходится на утренние часы. В это время отмечается максимальное по сравнению с другими периодами суток число МИ, сердечных аритмий, ИМ, риск которых постоянно сопутствует больным АГ, высокого и очень высокого риска. Все это приводит к необходимости контроля утреннего подъема АД при назначении антигипертензивной терапии. В настоящем исследовании на фоне курсовой терапии рилменидином отмечалось снижение СУП САД и ДАД на 51,2% и 18,4% соответственно ($p < 0,05$), что свидетельствует о значительном улучшении контроля АД в утренние часы. При этом показатель Т/Р по САД и ДАД при однократном приеме рилменидина составил 76,0% и 63% соответственно ($p < 0,05$), что свидетельствует о равномерном снижении АД на протяжении 24 часов.

В настоящее время доказано, что ГЛЖ является важным и независимым ФР ССО при АГ. Это обстоятельство оправдывает необходимость выбора антигипертензивного препарата, в максимальной степени уменьшающего ГЛЖ [13]. В данном исследовании в процессе лечения рилменидином отмечалось снижение толщины миокарда задней стенки ЛЖ (ТМСЛЖ)

Таблица 2

Динамика показателей СМАД у больных АГ при лечении рилменидином

Показатель	Исходно	6 месяцев терапии
САД мм рт.ст. сутки	153,4±5,9	137,3±6,8*
ДАД мм рт.ст. сутки	92,5±8,6	85,7±4,1*
ЧСС ударов в мин. сутки	70,0±6,6	74,6±9,8
ВарСАДсутки	17,0±2,4	11,9±1,4*
ВарДАДсутки	17,9±2,3	11,8±3,7*
ИВ САДсутки,%	83,9±10,1	48,6±15,3*
ИВ ДАДсутки, %	64,4±16,9	35,4±14,8*
НСАДсутки	89,2±8,3	46,2±6,1*
НДАДсутки	69,7±6,5	39,8±12,0*
СУП по САД, мм рт.ст./ч	26,2±6,8	12,8±2,7*
СУП по ДАД, мм рт.ст./ч	11,4±2,3	9,3±1,6*

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями.

на 3,9% ($p<0,05$) с $10,2\pm0,2$ до $9,8\pm0,1$ мм.

В последнее десятилетие ряд отечественных и зарубежных авторов [2-5,17] рассматривают СПВ как один из важных прогностических признаков, определяющих риск заболеваемости и смертности от ССЗ. СПВ является показателем, отражающим эластичность артерий, поскольку она в значительной степени зависит не только от отношения толщины стенки сосудов к их радиусу, но и от растяжимости сосудов [2]. В этом исследовании отмечалось достоверное снижение СПВ на КФ и КР участках на 21,7% и 20,1% соответственно ($p<0,05$) (таблица 3).

Крупномасштабные эпидемиологические исследования у больных АГ подтвердили, что первичная АГ часто сочетается с нарушениями липидного и углеводного обменов, которые приводят к экспоненциальному росту риска развития ССО [13,14]. В связи с этим весьма желательным для клинической практики является благоприятное влияние антигипертензивной терапии на липидный спектр крови [8,15]. В настоящем исследовании была выявлена статистически недостоверная тенденция к повышению уровней ОХС и ХС ЛНП на фоне достоверного снижения концентрации ТГ (таблица 4).

Расчет исходного абсолютного риска развития ИБС в течение 10 лет с использованием Фремингемской модели в группе по САД составил 23,9% (стандартный 4,4%), а по ДАД 28,6% (стандартный 5,9%). После полугодового лечения рилменидином он снизился соответственно до 10,0% и 10,9% ($p<0,05$).

Таким образом, полученные данные позволяют сделать вывод о том, что рилменидин обладает не только выраженным антигипертензивным эффектом и благоприятно влияет на органы-мишени, но и существенно снижает 10-летний риск развития ИБС у пациентов с АГ высокого и очень высокого риска.

Обсуждение

Полученные результаты полностью подтвердили наличие выраженного кардио- и ангиопротективного действия у рилменидина, но в данном случае оно имело место не только у больных АГ с высоким риском ССО, но и с избыточной массой тела (МТ). Фактически продемонстрирована высокая эффективность и безопасность применения рилменидина у больных с повышенным ИМТ и ожирением I степени, что особенно актуально, т.к. стратегия

Таблица 3

Динамика СПВ у больных АГ в процессе лечения рилменидином

Показатель	Исходно	6 месяцев
СПВ КФ, м/с	$12,9\pm0,8$	$10,2\pm1,2^*$
СПВ КР, м/с	$10,3\pm0,1$	$8,1\pm1,5^*$

Примечание: * — $p<0,05$ в сравнении с исходными значениями у пациентов с АГ.

выбора оптимального антигипертензивного препарата для лечения этой категории больных не разработана [19].

Несомненно, что важным достоинством рилменидина является его способность эффективно контролировать АД на протяжении 24 часов и снижать скорость утреннего подъема АД.

С учетом накопленных на сегодняшний день знаний, при оценке индивидуального риска ССЗ чрезвычайно важную роль приобретает ранняя диагностика изменения эластичности и растяжимости сосудов. Нарушение механических свойств артерий не только усугубляют функциональные — изменение активности эндотелина и оксида азота (NO) и органические — ГЛЖ, изменения со стороны сердечно-сосудистой системы [2,3], но является важным и самостоятельным ФР (рисунок 1) развития ССО. В настоящее время для оценки эластических свойств магистральных артерий используются следующие показатели: растяжимость, жесткость, податливость, эластичность, а также СПВ. При этом установлено, что повышение жесткости и увеличение СПВ регистрируются уже на начальных этапах сердечно-сосудистого континуума. Сегодня достоверно известно, что СПВ прямо коррелирует с уровнем смертности от любых причин, в т.ч. и от ССЗ [2,3], поэтому диагностика изме-

Таблица 4

Динамика лабораторных показателей у больных АГ в процессе лечения рилменидином

Показатель	Исходно	6 месяцев терапии
ОХС, ммоль/л	$5,4\pm0,9$	$5,9\pm1,6$
ТГ, ммоль/л	$1,4\pm0,8$	$1,0\pm0,3^*$
ХС ЛНП, ммоль/л	$3,5\pm0,6$	$4,2\pm0,8$
ХС ЛВП, ммоль/л	$1,3\pm0,3$	$1,2\pm0,2$
Глюкоза натощак, ммоль/л	$5,5\pm1,8$	$5,4\pm2,4$

Примечание: * — $p<0,05$ в сравнении с исходными значениями у пациентов с АГ.

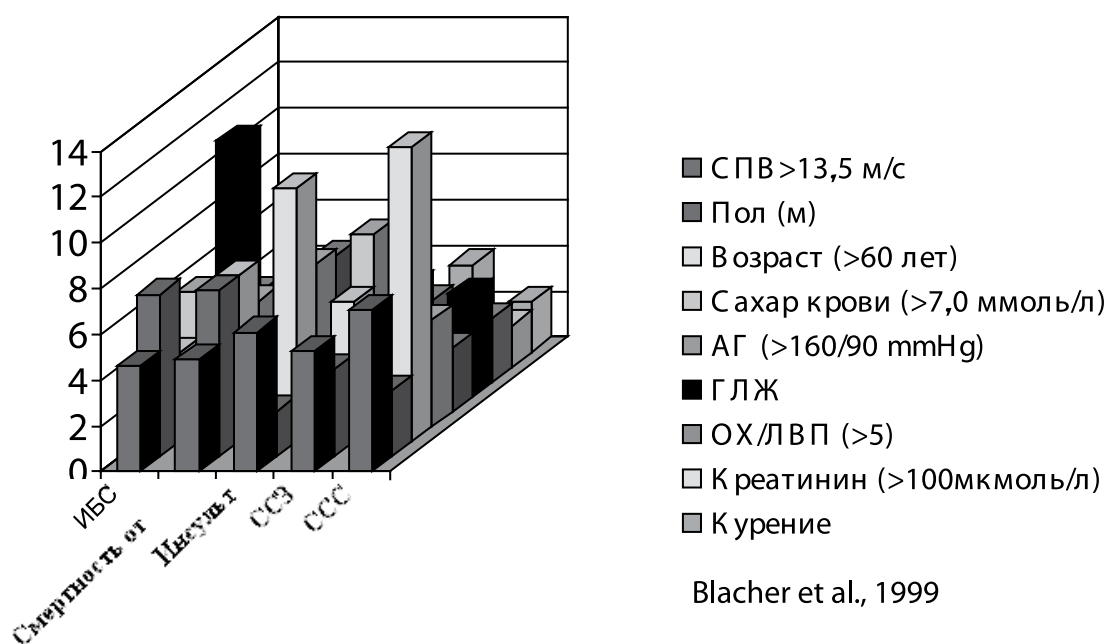


Рис. 1 Вероятность попадания в группу высокого риска ССО при АГ в зависимости от наличия сопутствующих ФР [3].

нений СПВ может быть использована не только в качестве суррогатной точки при клинических исследованиях, но и в схеме индивидуальной стратификации риска.

В этом исследовании была показана возможность снижения СПВ при терапии рилменидином практически до нормальных величин.

Анализ клинических исследований продемонстрировал метаболическую нейтральность рилменидина [10,11]. В двойном слепом, рандомизированном исследовании, где антигипертензивная эффективность рилменидина сравнивалась с каптоприлом, у пациентов с гиперлипидемией отсутствовало неблагоприятное влияние на различные липидные показатели: ОХС, ТГ, ХС ЛВП [7]. Имеются сообщения о благоприятном влиянии препарата на указанные показатели в других исследованиях [9,12]. В сравнительном исследовании эффективности рилменидина и атенолола [6,11] установлено, что при приеме рилменидина ХС ЛНП незначительно снижался, а ХС ЛВП оставался стабильным. При приеме атенолола ХС ЛНП не изменялся, в то время как имело место значительное снижение ХС ЛВП. Достоверных различий в уровнях ОХС, ТГ и глюкозы не наблюдалось. В настоящем исследовании терапия рилменидином оказывала благоприятный эффект на уровень ТГ, что особенно важно у больных АГ и избыточной МТ. Отсутствие положительного влияния на ОХС и ХС ЛВП можно объяснить особенностью контингента больных (пациенты с избыточной МТ) и незна-

чительным исходным отклонением указанных показателей от нормальных величин.

Известны исследования [13], посвященные изучению влияния рилменидина на ГЛЖ у больных АГ. В одном из них одногодичная терапия рилменидином сопровождалась регрессией гипертрофированного миокарда на 14% [14], что сопровождалось улучшением диастолической функции сердца и эластичности стенки плечевой артерии. Полученные результаты свидетельствуют о значительном кардио- и ангиопротективном эффекте рилменидина у больных АГ высокого и очень высокого риска ССО.

Проведенное исследование показало, что 6-месячная монотерапия рилменидином у больных АГ с высоким риском ССО и повышенным ИМТ сопровождается снижением риска развития ИБС на протяжении 10 лет.

Выводы

- Монотерапия рилменидином больных АГ с высоким и очень высоким риском способна снизить риск развития ИБС в последующие 10 лет согласно Фремингемской модели.
- Рилменидин уменьшает ГЛЖ и улучшает эластичность артерий крупного и среднего калибра у больных АГ высокого и очень высокого риска.
- Рилменидин улучшает показатели СМАД у больных АГ высокого и очень высокого риска с избыточной МТ.

Литература

1. Anderson KM, Odell PM, Wilson PWF, et al. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J* 1991; 121: 293-8.
2. Asmar R, Benetos A, London GM, et al. Aortic distensibility in normotensive, untreated and treated hypertensive patients. *Blood Press* 1995; 4: 48-54.
3. Blacher J, Asmar R, Djane S. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 33: 1111-7.
4. Blacher J, Guerin AP, Pannier BM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999; 99: 2434-9.
5. Boutouyrie P, Laurent S, Girend X, et al. Common carotid artery stiffness and patterns of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. *Hypertension* 1995; 25: 651-9.
6. Dallochio M, Gosse P, Fillastre JP. La rilmenidine, un nouvel antihypertenseur dans le traitement de premier intention de l'hypertension artérielle essentielle. Etude multicentrique en double aveugle contre atenolol. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1991; 84(special issue): 42.
7. Scemama M, Fevrier B, Beucier I, Dairou F. J Lipid profile and antihypertensive efficacy in dyslipidemic hypertensive patients; comparison of rilmenidine with captopril. *Cardiovasc Pharmacol* 1995; 26(Suppl. 2): s34-9.
8. Grimm RH. Antihypertensive therapy: taking lipids into consideration. *Am Heart J* 1991; 122: 910-8.
9. Lambert AE, Mpooy M, Vandeleene B, Ketelslegers JM. Treatment of hypertension in diabetic patients. *Am J Med* 1989; 87(Suppl. 3 C): 30S-3.
10. Luccioni R. Evaluation pharmaco-epidemiologique de la rilmenidine chez 18335 hypertendus. *Presse Med* 1995; 24: 1857-64.
11. Swartz J, Chapuy P, Chignon JC, et al. Antihypertensive efficacy and acceptability of Hyperium (rilmenidine) in long-term treatment. Long-term study of 1 and 2 years. Expert report 1986.
12. Pelemans W, Verhaeghe J, Creyten G, et al. Efficacy and safety of rilmenidine in elderly patients – comparison with hydrochlorothiazide. The Belgian Multicentre Study Group. *Am J Cardiol* 1994; 74(13): 51A-7.
13. Sadowski Z, Szwed H, Kuch-Wocial A, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients after one year treatment with rilmenidine: a double-blind, randomized, controlled study versus nifedipine. Lnt Symp 69th Annual Scientific Session of the AHA New Orleans; 1996. Abstract.
14. Trimarco B, Rosiello G, Sarno D, et al. Effect of one-year treatment with rilmenidine on systemic hypertension-induced left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. *Am J Cardiol* 1994; 74(13): 36A-42.
15. Weidmann P, Ferrier C, Saxenhofer H, et al. Serum lipoproteins during treatment with antihypertensive drugs. *Drugs* 1988; 35 (Suppl. 6): 118-34.
16. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. Москва 1999.
17. Мартынов А.И., Остроумова О.Д., Сеницын В.Е. и др. Расслабимость аорты при артериальной гипертензии. *Кардиология* 2001; 2: 59-65.
18. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Москва 2004; 20с.
19. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа и артериальная гипертензия. *Сердце* 2003; 2(9): 102-4.

Поступила 21/03-2005