

Переносимость терапии рилменидином и его сочетания с амлодипином у больных гипертонической болезнью. (По данным исследования АЛЬТАИР)

Е.В. Шляхто, А.О. Конради. НИИ кардиологии им. В.А.Алмазова, Санкт-Петербург.

Резюме

Целью исследования явился анализ переносимости терапии рилменидином и его сочетания с амлодипином по данным исследования АЛЬТАИР. Всего в исследование было включено 677 больных, из них полностью завершили протокол без отклонений – 610 (90,4%). Всего наблюдалось развитие 126 нежелательных явлений, но лишь у 4,4% это потребовало отмены терапии и прекращения участия в исследовании. При этом максимальное число побочных эффектов отмечено через 4 недели терапии, в дальнейшем за счет исключения больных с побочными эффектами и исчезновением ряда побочных эффектов их число уменьшилось и не нарастало даже при переходе на комбинированную терапию. Наиболее частым и значимым из побочных эффектов явилась сухость во рту, которая на протяжении исследования зарегистрирована у 64 пациентов (9,5%). Таким образом, анализ данных исследования АЛЬТАИР позволяет сделать вывод о сочетании высокой эффективности терапии рилменидином и его комбинации с амлодипином у больных с мягкой и умеренной гипертензией на фоне хорошей переносимости лечения. Кроме этого, лечение рилменидином также сопровождается повышением качества жизни пациентов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, рилменидин, амлодипин, переносимость, качество жизни.

Tolerance of Rilmenidine and its combination with amlodipine in hypertensive patients (according to ALTAIR study)

Shalyakhto EV, Conrady AO

Almazov research institute of cardiology, St.Petersburg

Resume

The aim of the study was to evaluate tolerance of rilmenidine and its combination with amlodipine in ALTAIR study population. The study included 677 patients, 610 (90,4%) completes it successfully. 126 adverse events have been observed, but only in 4,4% cases it lead to therapy discontinuation. Adverse events were most frequent on 4 week visit, later due to excluding of some patients and disappearance of several adverse events its rate. The most frequent adverse effect was dry mouth which was registered in 64 (9,5%) patients. In conclusion, analysis of ALTAIR data indicates that rilmenidine is well tolerated taking alone or in combination with amlodipine in patients with mild-to-moderate hypertension. Moreover, rilmenidine therapy is accompanied by improvement of quality of life.

Key words: rilmenidine, amlodipine, tolerance, quality of life.

Введение

Важнейшей составляющей успеха антигипертензивной терапии является переносимость лечения. В ходе многочисленных клинических исследований и их мета-анализов показано, что эффективность всех основных классов антигипертензивных препаратов сопоставима, что справедливо и для агонистов имидазолиновых рецепторов. В то же время частота и структура побочных эффектов и связанных с ними отказов от терапии и плохой приверженности к лечению могут существенно различаться даже внутри одного класса лекарственных препаратов.

Классическим представителям препаратов с центральным механизмом действия, в первую очередь клоидипину, свойственен определенный набор побочных эффектов, включающий сухость во рту, сонливость, заторможенность, а также развитие синдрома отмены, осо-

бенно при длительном назначении в больших дозах. Развитие побочных эффектов связывается со стимуляцией альфа-2-рецепторов центральной нервной системы (ЦНС), тогда как основу антигипертензивного эффекта клоидипина во многом составляет неселективная стимуляция имидазолиновых рецепторов. Рилменидин и моксонидин являются селективными агонистами имидазолиновых рецепторов и имеют существенно больший (в 3-10 раз) аффинитет к имидазолиновым рецепторам в сравнении с клоидипином (1). Из этого следует, что побочные эффекты, свойственные стимуляции альфа-рецепторов, должны быть для данных препаратов менее характерны.

Переносимость рилменидина изучалась в целом ряде открытых несравнительных исследований, в сравнении с плацебо и в сравнении с другими препаратами. При этом сообщаемая частота развития типичных побочных

эффектов существенно варьирует, в частности от 6 до 30% для сухости во рту (2-3). Кроме этого, известно, что частота ряда побочных эффектов существенно уменьшается по мере продолжения лечения (4). В целом показано, что побочные эффекты при лечении рилменидином развиваются в 2-3 раза реже, чем при приеме соответствующих доз клопидина (5).

Исследование АЛБТАИР является единственным исследованием, анализирующим эффективность и переносимость лечения рилменидином, проведенным в российской популяции на большой выборке. Одной из его основных целей был анализ частоты развития и тяжести побочных эффектов терапии.

Структура побочных эффектов при использовании комбинированной терапии не всегда суммирует частоту побочных эффектов составляющих ее компонентов. Ряд эффектов может усиливаться при одновременном использовании препаратов, а некоторые, напротив, ослабляться. Переносимость комбинированной терапии рилменидина и антагонистов кальция ранее систематически не изучалась, что делает анализ данных исследования АЛБТАИР в этом аспекте особенно интересным.

Дизайн исследования

Исследование являлось многоцентровым, открытым и проспективным. В исследовании приняло участие 13 центров из различных регионов России.

Всем пациентам после wash-out периода (Д-14), продолжавшегося от 5 до 14 дней, назначался альбарел в дозе 1 мг в сутки (Д0), через месяц после начала терапии при отсутствии достижения целевого уровня АД доза рилменидина увеличивалась до 2 мг в сутки (М1). Следующий визит осуществлялся через 2 месяца после начала терапии (М2), в случае не достижения целевого АД добавлялся амлодипин в дозе 2,5 мг в сутки. 5 визит (М3 – 3 месяца терапии) предусматривал при необходимости увеличение дозы амлодипина до 5 мг в сутки. Заключительный визит (М4) выполнялся через 4 месяца.

На визите включения (Д0) проводилось измерение АД и ЧСС, проводился забор крови на клинический и биохимический анализы, ЭКГ, оценка качества жизни по 100-балльной шкале. На заключительном визите через 4 месяца терапии повторялся тот же объем обследований. На визитах М1, М2, М3 и М4 проводилось измерение АД, ЧСС и массы тела, оценка комплайенса, сопутствующей терапии и регистрация побочных эффектов (нежелательных явлений (НЯ)). Во время исследования больные могли быть исключены из исследования в случае отказа больного, появления критериев исключения, и развития нежелательных явлений, потребовавших отмены терапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика больных

Всего в исследование было включено 677 больных, из них полностью завершили протокол без отклонений –

610 (90,4%), выбыло из исследования – 65 (9,6%), в том числе – 28 (4,1%) по причине побочных эффектов терапии, 10 (1,5%) по причине неэффективности терапии, 27 (4%) – по причине плохой комплаентности и потери контакта. Из анализа исключено еще 2 пациента в связи с нарушениями протокола со стороны исследователей.

Характеристика включенных пациентов приведена в таблице.

Таблица 1

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
Индекс массы тела, кг/м2	29,3±4,2
Ожирение	277 (40,9%)
Избыточная масса тела	280 (41,3%)
Длительность АГ, мес	93±84
Наличие поражения органов-мишеней	405 (59,8%)
Ассоциированные клинические состояния	81 (12,0%)

Рисунок 1 иллюстрирует долю больных, имевших целевые значения АД на каждом визите. В таблице 2 приведено число больных, получавших различные дозы терапии по визитам. Всего к визиту М4 достигли целевых значений АД 534 больных (87,5%). Приверженность к терапии была достаточно высокой на протяжении всего исследования и составила более 90% на всех визитах.

Доля больных, достигших целевого АД

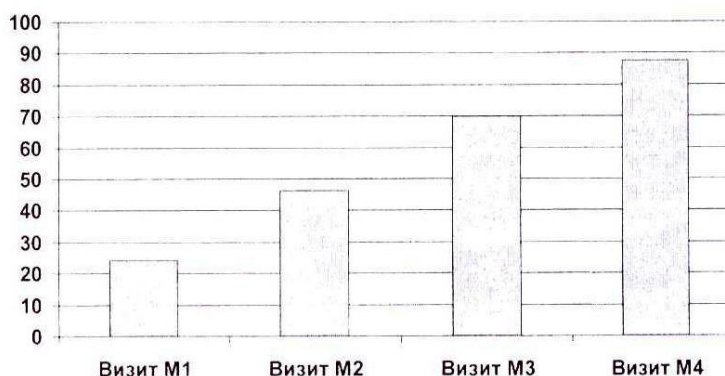


Рис. 1.

Согласно оценке врачами эффекта терапии по сравнению с предшествовавшим лечением 203 (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 оценена, как очень хорошая – 230 (37,7%), хорошая – 322 (52,8%), удовлетворительная – 55 (9%) и плохая – 2 (0,3%) (рис. 2).

ЧИСЛО БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАВШИХ РАЗЛИЧНЫЕ ДОЗЫ ПРЕПАРАТОВ НА ПРОТЯЖЕНИИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Визит	1 мг	2 мг рилменидин	2 мг рилменидин+2,5 мг амлодипин	2 мг рилменидин+5мг амлодипин
M1 (n=667)	667			
M2 (n=649)	158 (24,3%)	491 (75,7%)		
M3 (n=630)	138 (21,9%)	176 (27,9%)	316 (50,2%)	
M4 (n=610)	128 (21,0%)	162 (26,6%)	132 (21,6%)	188 (30,8%)

Анализ побочных эффектов

На визите M1 НЯ были зафиксированы у 77 (11,4%) больных. Из них – у 45 (6,6%) сухость во рту, которая, по мнению исследователей, была связана с терапией. 14 больных отмечали сонливость и/или заторможенность, 11 пациентов – головную боль, 5 – слабость и/или головокружение, 2 – сердцебиение, 1 – боли в животе, 2 – сыпь, 2 – повышение АД, 1 – инфекции ВДП, 1 – кашель. Терапия была прекращена у 28 (4,1%) больных, из них по причине побочных эффектов – у 13 (1,9%).

Визит M2 выполнен соответственно у 649 пациентов. На этом визите НЯ были зафиксированы у 70 (10,8%) больных. С учетом нескольких НЯ у одного и того же пациента всего зарегистрировано 81 НЯ. Из них 34 было вновь развившихся, а остальные продолжались с предыдущего визита. Среди новых НЯ наблюдались следующие: 14 – сухость во рту (появилась при увеличении дозы до 2 мг), 3 – сонливость, 5 – слабость или заторможенность, 2 – головная боль, 2 – сердцебиение, 2 – жар, 1 – пароксизм мерцательной аритмии, 1 – затруднение внимания, 1 – инсомния, 1 – тяжесть в затылочной области, 2 – диспепсия. При этом у 16 больных сухость во рту, регистрируемая на визите M1, более не

ных (3,1%), из них по причине побочных эффектов у 4 (2 – сухость во рту, 1 – пароксизм МА, 1 – диспепсия). На этом визите к терапии был добавлен амлодипин 2,5 мг у 316 (48,7%).

Следующий визит M3 был выполнен соответственно только у 630 пациентов. На этом визите НЯ были зафиксированы у 42 больных (6,7%). При этом только у 12 появились новые НЯ. Большинство новых НЯ отмечены при переводе больных на комбинированную терапию кроме двух пациентов, у одного из которых развился гипертонический криз, у другого появилась сухость во рту. Новые НЯ были следующие: 4 – головная боль, 1 – сухость во рту, 1 – периферический отек, 1 – сердцебиение, 1 – инсомния, 1 – боли в эпигастрии, 1 – изменения на ЭКГ, 1 – желудочковая экстрасистолия, 1 – отеки ног. Суммарная частота сухости во рту на этом визите составила 3,3% (21 пациент). У 12 пациентов, продолжавших лечение, сухость во рту, отмеченная на предыдущем визите более не регистрировалась. Увеличение дозы амлодипина до 5 мг потребовалось у 188 больных (29,8%). Терапия была прекращена у 20 (3,2%) больных, из них по причине побочных эффектов у 4 (0,6%).

Оценка врачами переносимости терапии

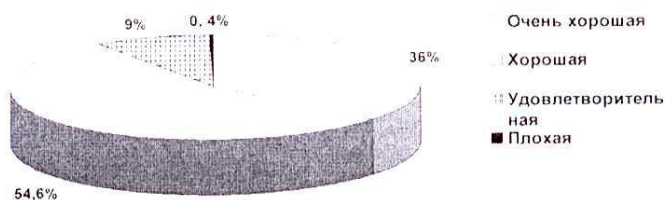


Рис. 2.

регистрировалась. Всего сухость во рту на этом визите отмечена у 35 (5,4%) от общего числа пациентов (лишь 5 из них получали 1 мг рилменидина). Следует иметь в виду, что у 8 пациентов по этой причине терапия была прекращена к этому визиту, так что истинное уменьшение частоты данного НЯ несколько меньше. Сонливость отмечена всего у 7 больных (2 из них получали дозу 1 мг, остальные 2 мг). Терапия была прекращена у 19 боль-

Визит M4 (заключительный) был выполнен у 610 пациентов. На визите M4 НЯ были зафиксированы у 30 (4,9%) больных. При этом у 7 больных появились новые НЯ. Среди них у 4 – сухость во рту, 1 – бессонница, 1 – диарея и 1 – крапивница. Суммарная частота сухости во рту на этом визите составила 3,6% (22 пациента). У 2 пациентов, продолжавших лечение, сухость во рту, отмеченная на предыдущем визите, более не регистрировалась. У 3 больных отмечено исчезновение головной боли. Увеличение дозы амлодипина с 2,5 до 5 мг сопровождалось ухудшением переносимости терапии только у одного пациента (крапивница).

На рисунке 3 приведена динамика числа побочных эффектов по ходу проведения исследования. Всего наблюдалось развитие 126 нежелательных явлений, но лишь у 4,4% это потребовало отмены терапии и прекращения участия в исследовании. При этом максимальное число побочных эффектов отмечено на визите M1, в дальнейшем за счет исключения больных с побочными эффектами и исчезновением ряда побочных эффектов их число уменьшилось и не парсало даже при переходе на комбинированную терапию. Увеличение дозы рилменидина с 1 до 2 мг привело к

незначительному росту числа побочных эффектов (у 27 пациентов (5,5% от 491 больного, которому была увеличена доза), а увеличение дозы сопутствующей терапии амлодипином с 2,5 до 5 мг не привело к ухудшению переносимости терапии.

Наиболее частым и значимым из побочных эффектов явилась сухость во рту, которая на протяжении исследования зарегистрирована у 64 пациентов (9,5%). При этом у 30 пациентов этот побочный эффект исчез через 4-12 недель терапии и лишь у 12 больных это нежелательное явление потребовало отмены терапии.

Рисунок 4 иллюстрирует изменение показателя качества жизни от исходного визита к заключительному. Согласно исходному уровню средний уровень качества жизни по 100 бальной шкале здоровья составил $64,7 \pm 15,1$ баллов. К концу исследования он составил баллов $79,7 \pm 13,0$ ($p < 0,05$). При этом КЖ повысилось у 77 % пациентов, и ухудшилось только у 23%. В подгруппе больных, получавших монотерапию на протяжении всего исследования качество жизни повысилось с $67,5 \pm 15,2$ до $82,2 \pm 15,1$ баллов ($p < 0,001$), в подгруппе пациентов, получавших комбинации рилменидина и амлодипина с $60,9 \pm 15,0$ до $75,9 \pm 15,2$ баллов ($p < 0,001$).

Обсуждение

Переносимость терапии является не менее важным залогом ее успеха, нежели эффективность в плане снижения артериального давления. Чрезвычайно тесно это проблема перекликается с изменением качества жизни. Чем меньше наблюдается побочных эффектов, тем лучше приверженность больных к лечению и тем в большей степени улучшается качество жизни пациентов на фоне терапии (6).

В проведенном исследовании отмечена хорошая переносимость лечения рилменидином как в монотерапии, так и в комбинации с амлодипином. Относительная частота побочных эффектов постепенно уменьшалась, что связано с двумя обстоятельствами – истинным исчезновением побочного эффекта и выбытием пациентов из исследования. При этом необходимо отметить, что не все зарегистрированные побочные явления были определены связаны с приемом исследуемых препаратов, что, однако, в данном исследовании оценить достаточно трудно. Общая частота нежелательных явлений была низкой, особенно если учесть, что прием плацебо сопровождается нежелательными явлениями не менее, чем в 3% случаев.

Данное исследование не имело группы контроля и поэтому не может считаться эталонным в отношении анализа переносимости. Однако, большое число больных и достаточная длительность терапии, позволяющая проследить динамику ряда побочных эффектов на протяжении лечения, делают полученные данные крайне интересными как в научном, так и практическом плане.

Частота побочных эффектов терапии

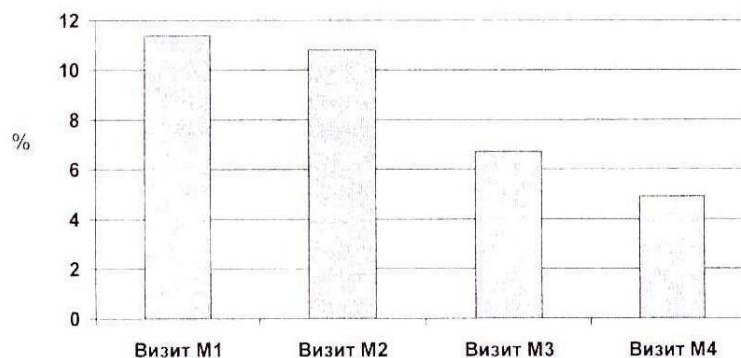


Рис. 3.

Динамика показателя качества жизни

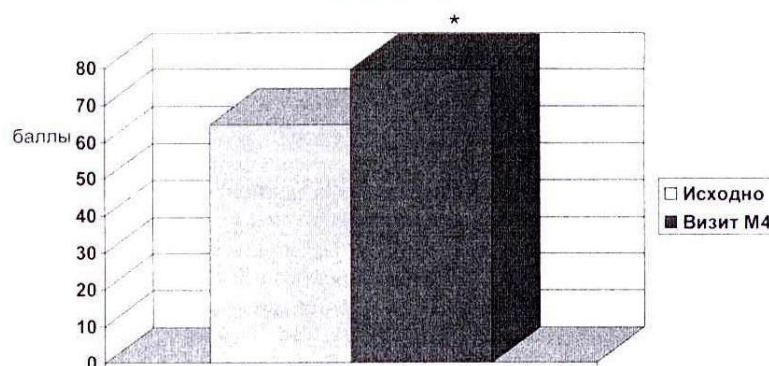


Рис. 4.

Рассматривая отдельно наиболее часто развивавшиеся побочные эффекты, надо отметить, что частота сухости во рту составила максимально 9,5%. Это существенно меньше, чем в ряде аналогичных исследований с применением селективных агонистов имидазолиновых рецепторов. Так, в ходе аналогичных открытых исследований частота сухости во рту при приеме моксонидина составляла от 14,5% до 31,4% (7-8). Сухость во рту при лечении рилменидином по различным данным колебалась от 6,7% до 30% (5). В крупнейшем проекте среди 18 235 пациентов (2) частота сухости во рту составила 5,4% в группе монотерапии рилменидином и 6,8% при комбинации с другими препаратами. При этом следует иметь в виду, что упомянутое исследование не являлось классическим клиническим исследованием, а анализировало результаты терапии по данным практических врачей, что могло привести к более низкой частоте регистрации побочных эффектов терапии. Столь высокая первоначально частота сухости во рту в большинстве исследований сокращалась до 2-3% к трем месяцам терапии (4). Существенное снижение частоты этого побочного эффекта наблюдалось и в обсуждаемом исследовании.

В отношении сонливости: в упомянутом ранее фармакоэпидемиологическом исследовании ее частота составила 4,5% (2). В подисследовании у пациентов высокого риска (9) подавленность настроения отмечена в 6,4% и была выше у пожилых. В представленном нами исследовании АЛЪТАИР частота сонливости не превышала 4% ни на одном из визитов, то есть была несколько меньше, чем в ранее проведенных работах.

В отношении влияния агонистов имидазолиновых рецепторов на КЖ и его отдельные сферы проведено относительно немного исследований. Данные ПИИ кардиологии 2005 года свидетельствуют о том, что на фоне длительного лечения рилменидином (26 недель) не отмечено ухудшений в эмоциональной сфере и сфере, характеризующей психическое здоровье, что говорит об отсутствии седативного и депрессивного эффекта у препарата. Показано суммарное повышение качества жизни по шкале SF-36 (10). Аналогичные данные были получены в исследовании Passeron J (11) в отношении малого количества побочных эффектов, хорошей переносимости и приверженности к лечению на фоне терапии рилменидином и улучшения качества жизни. Оценка качества жизни в исследовании АЛЪТАИР являлась второстепенной задачей и проводилась по достаточно упрощенной шкале. Тем не менее, полученные результаты говорят о существенном субъективном улучшении самочувствия на фоне терапии, что подтверждается высокой долей больных, готовых продолжить лечение рилменидином по окончании исследования (рис. 5).

Переносимость терапии и качество жизни пациентов оставались хорошими и в подгруппе больных, получавших комбинированную терапию. Эти данные свидетельствуют в пользу рекомендации более широкого применения комбинации рилменидина с антагонистами кальция и в первую очередь с амлодином в связи с высокой эффективностью и отсутствием значимого нарастания числа побочных эффектов.

Заключение

Анализ данных исследования АЛЪТАИР позволяет сделать вывод о сочетании высокой эффективности терапии рилменидином и его комбинации с амлодином у больных с мягкой и умеренной гипертензией на фоне хорошей переносимости лечения. Лечение рилменидином также сопровождается повышением качества жизни пациентов.

Список исследовательских центров, принимавших участие в проекте

1. д.м.н. Конрад А.О., Свириев Ю.В. (Санкт-Петербург)
2. профессор Марцевич С.Ю., Малкима Г.Н., Пушкарёва П.В. (Москва)
3. профессор Небиридзе Д.В. (Москва)
4. академик РАМН Мухин П.А., Монсеев С.В., Фоминов В.В. (Москва)
5. профессор Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. (Москва)
6. профессор Недогода С.В., Цома В.В., Чалябин Т.А. (Волгоград)
7. профессор Галивич А.С. (Казань)
8. профессор Волкова Э.Г. (Челябинск)
9. профессор Бондарева З.Г. (Новосибирск)

10. профессор Довгалецкий П.Я., Шамьюнов М.Р. (Саратов)
11. профессор Хрусталева О.А. (Ярославль)
12. профессор Кательникова Л.И., Ханниева Л.А. (Ростов-на-Дону)
13. профессор Ганон Л.И., Велижанина И.А. (Тюмень)

Список литературы

1. Bricca G, Dontemwill M, Molines A, Feldman J, Tibirica E, Belcourt A, Bousquet P. Rilménidine selectivity for imidazoline receptors in human brain. *Eur J Pharmacol.* 1989;163:373-377.
2. Luccioni R. Efficacy and Acceptability of Rilménidine in 18235 Patients over One Year. *Presse Med.*, 1995; 124: 1827-64.
3. Ostermann G, Brisgand B, Schmitt J, Fillastre JP. Efficacy and acceptability of rilménidine for mild to moderate systemic hypertension. *Am J Cardiol.* 1988 Feb 24;61(7):76D-80D.
4. Schwartz VW, Kandziora J. Langzeiterfahrungen mit Moxonidin, einem neuen Antihypertensivum. *Fortschritte der Medizin* 1990; 108: 64-70
5. Prochard BN, Graham BR. 11-imidazoline agonists. *General clinical pharmacology of imidazoline receptors. Draus and Aging* 200; 17:133-159.
6. WHO. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: WHO; 2003.
7. Sides GD, Leschinger MI, Walenta R, et al. The tolerability and adverse event profile of moxonidine. *Rev Contemp Pharmacother* 1998; 9: 491-9
8. Schachter M, Luszick J, Jager B, et al. Safety and tolerability of moxonidine in the treatment of hypertension. *Drug Saf* 1998; 19: 191-203
9. Pillion G, Fevrier B, Codis P, Schutz D. Long-term control of blood pressure by rilménidine in high-risk populations. *Am J Cardiol.* 1994 Dec 22;74(13):58A-65A.
10. Ю.П.Каширининов, А.А.Шаваров, С.В.Вилевальде, А.О.Конрад, Е.В.Шляхто. Качество жизни у больных гипертензивной болезнью на фоне терапии рилменидином в сравнении с atenололом. *Артериальная гипертензия* 2004; 10:78-84.
11. Passeron J, Guillet C. Treatment with rilménidine 1 mg per day: time-lag to maximum response. A multicenter ambulatory study. *Le Groupe Français d'etude Multicentrique d'Hyperlipem* Presse Med. 1992;21:2089-2093.