

Эффективность рилменидина у пациентов различных возрастных групп (по данным исследования АЛЬТАИР)

Е.В. Шляхто, А.О. Конради, НИИ кардиологии им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург. (От имени исследовательской группы АЛЬТАИР).

Резюме

Целью исследования явилась оценка эффективности и переносимости терапии рилменидином и его комбинации с амлодипином в различных возрастных группах популяции больных исследования АЛЬТАИР. Было выявлено, что терапия рилменидином одинаково эффективна во всех возрастных диапазонах, что сопровождается хорошей переносимостью лечения.

Ключевые слова: рилменидин, амлодипин, возраст.

Efficacy and tolerability of rilmenidine and its combination with amlodipine in different ages (according to ALTAIR study)

E.V. Shalyakhto, A.O. Conrady.

Almazov research institute of cardiology, St.Petersburg.

Resume

The aim of the study was to evaluate efficacy and tolerance of rilmenidine and its combination with amlodipine in different age groups from ALTAIR study population. Rilmenidine therapy resulted insignificant reduction of blood pressure in all ages as well as had good tolerability. In conclusion, analysis of ALTAIR data indicates that Imidazoline agonists, in particular rilmenidine, can be administrated for hypertension treatment in patients of all ages.

Key words: rilmenidine, amlodipine, age.

Введение

Возраст пациентов может оказывать существенное влияние на эффективность различных антигипертензивных препаратов. В различных возрастных группах имеются определенные отличия в преобладающих гемодинамических механизмах повышения артериального давления (АД), что отражается и на эффектах терапии. Классически считается, что у молодых лиц отмечается большее значение в повышении АД активации симпатической и ренин-ангиотензиновой систем (РАС), что сопровождается лучшей эффективностью бета-блокаторов и ингибиторов АПФ. Напротив, в пожилом возрасте более эффективны диуретики и блокаторы кальциевых каналов, обеспечивающие как уменьшение ОЦК, так и снижение сосудистого сопротивления. Подобные наблюдения привели к тому, что последние группы препаратов преимущественно рекомендуются для лечения пожилых пациентов, тогда как некоторые рекомендации предлагают бета-блокаторы и ингибиторы как препараты выбора для молодых [1-3].

Эффективность других классов антигипертензивных препаратов в зависимости от возраста изучена в меньшей степени. Это касается в первую очередь препаратов с центральным механизмом действия. Длительное

время относительно «старые» препараты, такие как клонидин, использовались лишь у пожилых больных по причине большого числа побочных эффектов. При этом устранение гиперактивности СНС имеет свое патогенетическое обоснование как на начальных стадиях АГ, так и у пациентов пожилого возраста. В настоящее время в арсенале антигипертензивных препаратов появились селективные агонисты имидазолиновых рецепторов. Это дает возможность использовать преимущества центрального симпатолитического действия при отсутствии негативных последствий альфа-агонистов в виде торможения, саливации и сонливости. Клинические исследования показали хорошую переносимость терапии рилменидином и моксонидином и существенно меньшее число побочных эффектов в сравнении с клонидином [4-6]. Это дает возможность использовать данный класс препаратов в лечении АГ в любом возрасте, а также независимо от профессиональной деятельности, вождения автомобиля и т.д.

Исследование АЛЬТАИР, включавшее 677 больных и 13 российских центров, является одним из наиболее крупных клинических исследований по применению рилменидина. Его результаты были опубликованы ранее [7] и показали высокую антигипертензивную актив-

ность препарата, в том числе при сопутствующем ожирении, а также хорошую переносимость. Целью настоящего субанализа явилась оценка эффективности и переносимости терапии рилменидином и его комбинации с амлодипином у больных различных возрастных групп.

Дизайн и методы 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 рилменидин (Альбарел, завод ЭГИС АО) в дозе 1 мг в сутки (Д0), через месяц после начала терапии при не достижении целевого уровня АД доза рилменидина увеличивалась до 2 мг в сутки (М1). Последующие визиты осуществлялись через 2, 3 и 4 месяца после начала терапии (М2, М3 и М4 соответственно). На визите М2 в случае отсутствия достижения целевого АД к рилменидину добавлялся амлодипин в дозе 2,5 мг в сутки. Визит М3 предусматривал при необходимости увеличение дозы амлодипина до 5 мг в сутки. На всех визитах проводилось измерение АД и ЧСС, регистрация массы тела.

Всего в исследование было включено 677 больных (249 мужчин (36,7%) и 428 женщин (63,3%)), из них полностью завершили протокол без отклонений – 610 (90,4%), выбыло из исследования – 67 (9,6%), в том числе – 28 (4,1%) по причине побочных эффектов терапии. Средний возраст пациентов составил $54,4 \pm 11,3$ года.

Результаты и обсуждение

С учетом выбывших больных, окончательному анализу в плане изменения данных гемодинамики в различных возрастных группах было подвергнуто 610 пациен-

тов. Из них 262 больных завершили исследование на монотерапии рилменидином, а 263 – на комбинированной терапии с амлодипином.

В таблице 1 приведены данные исходных гемодинамических параметров в исследуемых группах. Большинство больных, включенных в исследование, было старше 50 лет, что отражает возрастной состав больных АГ в целом. Доля больных моложе 30 лет была относительно мала (17 пациентов), количество пациентов в остальных возрастных группах было достаточным для проведения сравнительного статистического анализа. Как видно из представленных данных, пациенты практически не различались по уровню ЧСС и среднего диастолического АД. При этом систолическое АД было выше в группах старше 60-70 и старше 70 лет по сравнению с остальными пациентами ($p < 0,05$), что связано с присутствием пациентов с изолированной систолической АГ (ИСАГ) и закономерным повышением систолического АД с возрастом. Среди молодых пациентов преобладали мужчины, среди пожилых – женщины, что также отражает общие тенденции эпидемиологии АГ.

В таблице 2 приведена динамика АД на визите М4 относительно исходного визита Д0 в зависимости от возраста. Терапия исследуемыми препаратами оказывала сопоставимый и достоверный антигипертензивный эффект во всех возрастных группах. Систолическое АД снижалось максимально в группе от 60 до 70 лет, во всех остальных группах – отмечено его равнозначное снижение. Диастолическое АД в большей степени снижалось у больных моложе 50 лет и чуть менее значительно в

Таблица 1

ИСХОДНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА

	До 30 лет	30-39	40-49	50-59	60-69	70 лет и более
Число больных	17	44	155	199	152	43
Средний возраст, лет	$23,9 \pm 2,8$	$35,1 \pm 2,8$	$45,5 \pm 2,9$	$54,8 \pm 2,7$	$64,7 \pm 2,8$	$74,4 \pm 3,2$
м/ж	15/2	29/15	64/91	63/136	45/107	22/21
АДс, мм рт.ст.	$150,0 \pm 6,5$	$150,3 \pm 9,2$	$152,9 \pm 11,8$	$155,2 \pm 10,7$	$159,1 \pm 12,5$	$161,0 \pm 11,5$
АДд, мм рт.ст.	$91,2 \pm 7,6$	$95,7 \pm 6,3$	$96,4 \pm 7,2$	$95,5 \pm 6,2$	$93,8 \pm 6,6$	$94,1 \pm 7,3$
ЧСС, уд/мин	$74,7 \pm 2,6$	$75,7 \pm 9,0$	$73,1 \pm 8,1$	$74,1 \pm 9,2$	$74,2 \pm 7,5$	$71,6 \pm 7,6$

Таблица 2

СРЕДНЯЯ СТЕПЕНЬ СНИЖЕНИЯ УРОВНЯ АД И ЧСС НА ФОНЕ ТЕРАПИИ В РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ

	До 30 лет	30-39	40-49	50-59	60-69	Более 70
Число больных	17	44	155	199	152	43
Снижение АДс, мм рт.ст.	-24,1*	-20,1*	-23,6*	-24,3*	-27,5*	-23,3*
Снижение АДд, мм рт.ст.	-15,3*	-15,3*	-14,7*	-13,4*	-13,1*	-14,1*
Уменьшение ЧСС, уд/мин	2,3	-3,1*	-2,2*	-2,5*	-1,2	-0,2
Доля больных, достигших целевого АД (%)	17 (100%)	39 (88)	111 (71%)	150 (78%)	108 (71%)	33 (69%)

* $p < 0,01$

Таблица 3

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РЕЗУЛЬТАТОВ ДВУХ КРУПНЫХ ОТКРЫТЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО КЛИНИЧЕСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ РИЛМЕНИДИНА (АЛЬТАИР И ИССЛЕДОВАНИЕ LUCCIONI R 1985 ГОДА)

Возрастная группа	Менее 40 лет	40-60 лет	Старше 60 лет
	АДд/АДс исходное, мм рт.ст		
АЛЬТАИР	150,2/93,5	154,3/96,3	160,7/94,7
Luccioni R	167,4/100,1	171,5/101,2	174,5/100,8
	Абсолютное снижение АДд/АДс, мм рт.ст.		
АЛЬТАИР	23,3/15,2	23,6/13,9	26,0/13,0
Luccioni R	27,8/19,7	28,3/19,8	28,1/18,9
	Относительное снижение АДд/АДс, %		
АЛЬТАИР	15,5/16,2	15,3/14,4	16,1/13,7
Luccioni R	16,6/19,6	16,5/19,5	16,1/18,5

Таблица 4

СРЕДНЯЯ СТЕПЕНЬ СНИЖЕНИЯ УРОВНЯ АД И ЧСС НА ФОНЕ ТЕРАПИИ В РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ ПРИ МОНОТЕРАПИИ РИЛМЕНИДИНОМ.

	До 30 лет	30-39	40-49	50-59	60-69	Более 70
Число больных (доля от всей подгруппы)	13 (76%)	30 (69%)	64 (41%)	87 (44%)	49 (32%)	19 (44%)
АД на визите ДО, мм рт.ст	141,8/87,1	147,1/93,5	146,8/93,8	150,6/93,1	154,3/91,7	156,0/93,1
АД на визите М6, мм рт.ст.	122,5/74,3	125,7/77,7	125,2/79,8	126,4/79,1	125,1/77,8	132,6/80,8
Абсолютное снижение АД, мм рт.ст.	19,3/12,8	21,4/15,8	21,6/14,0	26,2/14,0	19,2/13,9	23,4/2,4

старшем возрастном диапазоне. Изменения ЧСС во всех возрастных группах были сопоставимы и не превышали снижения в среднем 3 уд в минуту.

Несмотря на то, что многие клинические исследования по применению рилменидина включали больных пожилого возраста, подробный анализ эффективности рилменидина в зависимости от возраста проводился относительно редко. Большинство исследований четко показывают хорошую эффективность рилменидина у пожилых, сопоставимую с молодыми пациентами [5,6,8].

Традиционно принято производить сопоставление эффективности терапии у больных моложе и старше 65 лет. В настоящем исследовании в группе пациентов моложе 65 лет АД снизилось с 154,3±12,9 до 130,7±9,6 мм рт.ст. систолическое и с 96,2±6,1 до 81,4±6,7 диастолическое. В подгруппе старше 65 лет АД изменилось со 158,4±11,2/94,5±7,0 до 131,7±9,6/81,7±7,2 мм рт.ст. соответственно. Таким образом, у лиц моложе 65 лет снижение АДс составило 23,3 мм рт.ст, старше 65 лет – 26,7 мм рт. ст. Наоборот, диастолическое АД несколько более существенно снижалось в группе больных моложе 65 лет (на 14,8 мм рт. ст. против 13,8 мм рт.ст.). Аналогичные данные были получены ранее в исследовании эффективности терапии рилменидином у 317 пациентов [5], в котором у больных моложе 65 лет снижение АД составило в течение года терапии 30 мм рт. ст, старше 65 лет – 32 мм рт.ст. В другом исследовании терапия рилменидином у пациентов старше 70 лет была эффективна у 62% пациентов, что сопоставимо с эффективностью метилдопы [8]. Еще одно из относительно не крупных исследований показало сравнимое число «ответчиков» на терапию среди больных моложе и старше 65 лет (57 и

56%) соответственно [9]. Данные исследования АЛЬТАИР продемонстрировали аналогичную долю ответивших на терапию в старших возрастных группах. Большая доля больных, достигших целевого АД, может быть объяснена исходно более низкими цифрами АД в этой группе и также большей долей пациентов на комбинированной терапии (см. таблицу 4).

Помимо этого, аналогично наиболее крупному исследованию по клиническому применению рилменидина нами проведен анализ эффективности в группах, разбитых по возрасту на 20 лет: моложе 40 лет, от 40 до 60, и старше 60 (пациентов старше 80 лет и моложе 20 в нашем исследовании практически не было). Сравнение степени снижения АД в таких подгруппах в исследовании АЛЬТАИР, выполненном на российской популяции больных, и исследовании Luccioni R (1995)[4] приведено в таблице 3.

Отметим, что прямое сопоставление данных исследований неправомерно, поскольку они различались по длительности терапии (1 год и 4 месяца), по характеру сопутствующей терапии (в исследовании Luccioni R была возможна любая сопутствующая терапия), по исходным характеристикам выборки и ее объему. Тем не менее, оба исследования продемонстрировали высокую эффективность рилменидина в различных возрастных группах. При этом в обоих исследованиях в относительно более пожилой группе чуть меньше снижалось диастолическое АД, что можно расценивать также, как положительный момент в связи с частым наличием ИСАГ у таких пациентов. Несколько меньшее абсолютное снижение АД в исследовании АЛЬТАИР может быть объяснено исходно более низкими его значениями. В старшей возрастной группе снижение систолического АД было практически идентичным в обоих исследованиях.

В дальнейшем нами был проведен анализ эффективности в зависимости от возраста в подгруппе больных, получавших монотерапию рилменидином, чтобы исключить влияние изменения эффективности терапии кальциевым блокатором по мере увеличения возраста. Полученные данные приведены в таблице 4.

Обращает на себя внимание, что доля больных, получавших монотерапию рилменидином, была выше у больных моложе 40 лет, что косвенно может свидетельствовать о большей эффективности препарата в этой подгруппе, однако и исходное АД в этой подгруппе было меньше. В подгруппе больных старше 70 лет снижение диастолического АД было минимальным. Отметим, что в этой подгруппе из 19 больных – 17 имели ИСАГ.

Что касается переносимости терапии исследуемыми препаратами в зависимости от возраста, то были получены следующие данные. У лиц моложе 30 лет отмечен побочный эффект в виде сонливости лишь в одном случае (6%), в группе 30-39 лет – в 3 случаях (7% при 6 пациентах, прекративших участие досрочно), в возрастном диапазоне 40-49 лет – у 9 пациентов (6% – при 8 больных, выбывших досрочно). В группе больных от 50 до 59 лет побочные эффекты отмечены у 26 пациентов (13%) при 20 пациентах, выбывших досрочно. У больных 60-69 лет отмечено 12 побочных эффектов (8%) и, наконец, в группе старше 70 лет побочные эффекты были у 5 больных (11,6%). Выявленные возрастные отличия переносимости терапии были статистически незначимы. Прежде всего, имеют значение данные о хорошей переносимости терапии рилменидином у молодых пациентов, у которых нередко имеются клинические признаки гиперсимпатикотонии и лечение данным препаратом патогенетически оправдано, тогда как широкое его назначение нередко сдерживается опасениями в отношении развития побочных эффектов. Полученные в российской популяции данные говорят о даже несколько лучшей переносимости рилменидина у молодых и отсутствии серьезных побочных эффектов.

Заключение

Таким образом, исследование АЛТАИР еще раз показало высокую эффективность как монотерапии рилменидином, так и его комбинации с амлодипином во всех возрастных подгруппах. Среди лиц молодого возраста отмечено чуть более выраженное снижение диастолического АД, у пожилых – систолического. В целом эффективность терапии у пациентов различного возраста существенно не различалась, включая влияние на ЧСС, что свидетельствует о возможности широкого использования рилменидина как антигипертензивного препарата в любом возрасте. Переносимость терапии также была хорошей во всех возрастных группах, что также говорит в пользу отсутствия каких-либо ограничений применения рилменидина у пациентов различного возраста.

Литература

1. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension- European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *JHypertension*. 2003; 21:1011-1053.
2. Joint National Committee. 2003 report of the Report of the Joint National Committee on detection, evaluation and treatment of high blood pressure (JNC VII).

3. Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии (второй пересмотр). *Кардиоваскулярная терапия и профилактики* 2004;3:

4. Luccioni R. Efficacy and Acceptability of Rilmenidine in 18235 Patients over One Year. *Presse Med.*, 1995; 124: 1827-64.

5. Beau B., Mahieux F., Paraire M. et al. Efficacy and safety of rilmenidine for arterial hypertension. *Am J Cardiol* 1988 Feb 24;61(7):95D-102D.

6. Fillastre JP, Letac B, Galinier F, Le Bihan G, Schwartz J. A multicenter double-blind comparative study of rilmenidine and clonidine in 333 hypertensive patients. *Am J Cardiol* 1988; 24; 81D-85D.

7. Шляхто Е.В., Конради А.О., Свириев Ю.В. Основные результаты исследования АЛТАИР. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2006; 5:21-30.

8. UK Working Party on rilmenidine, Rilmenidine in mild to moderate essential hypertension: a double-blind multicenter comparison with methyldopa in 157 patients. *Curr Ther Res* 1990; 47:194-211.

9. Galley P, Manciet G, Hessel JL, Michel JP. Antihypertensive efficacy and acceptability of rilmenidine in elderly hypertensive patients. *Am J Cardiol* 1988;24:86D-90D.