

Возможности применения амлодипина в комбинации с рилменидином в лечении артериальной гипертензии (по данным исследования АЛЬТАИР)

Е.В. Шлякто, А.О. Конради

ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Росмедтехнологии, Санкт-Петербург

Резюме

В статье приведены данные, касающиеся субанализа популяции исследования АЛЬТАИР, получавшей комбинированную терапию амлодипином и рилменидином. Показано, что такая комбинация является эффективной и безопасной, возможно способствует нивелированию ряда побочных эффектов препаратов, а также сопровождается позитивными сдвигами метаболических показателей и снижением массы тела. Это позволяет рекомендовать такую комбинацию при наличии показаний в лечении пациентов с сочетанной патологией, включая больных с так называемым метаболическим синдромом.

Ключевые слова: Артериальная гипертензия, рилменидин, амлодипин.

Combination antihypertensive therapy with amlodipine and rilmenidine (according to ALTAIR Study data)

E.V. Shlyakhto, A.O. Konradi,

Almazov Federal Center of Heart, Blood and Endocrinology. St.Petersburg

Resume

The manuscript addresses subanalysis of ALTAIR Study population being on combination therapy of rilmenidine and amlodipine. The efficacy and safety of such combination is shown. Possible decrease in side effects caused by rational drug combination is discussed, as well as positive metabolic changes and body mass reduction is documented in this subgroup. This allows to recommend such combination of antihypertensive drugs for patients with concomitant pathology including so-called metabolic syndrome.

Key words: Hypertension, rilmenidine and amlodipine.

Статья поступила в редакцию: 04.06.07. и принята к печати: 14.14.07.

Введение

Исследование АЛЬТАИР явилось самым крупным в России по применению рилменидина и в целом агонистов имидазолиновых рецепторов (АИР) и одним из крупнейших исследований в мире, посвященных этой проблеме. Результаты исследования и субанализ различных подгрупп опубликованы в широкой печати [1–4], но посвящены в основном эффективности и переносимости основного исследуемого препарата – рилменидина. При этом необходимо иметь в виду, что почти половина пациентов в этом исследовании получала комбинацию рилменидина с амлодипином (Кардилопин, Эгис АО) на протяжении двух заключительных месяцев исследования. Эффективность терапии амлодипином в сочетании с рилменидином ранее практически не изучалась, что делает результаты анализа этой подгруппы чрезвычайно интересными не только с позиций возможностей терапии ГБ АИР, но и с точки зрения использования амлодипина в достаточно новой для него комбинации. Представляет интерес изучение не только динамики АД при добавлении амлодипина в относительно небольших дозах (2,5 и 5 мг) к рилменидину, но и отдельный анализ переносимости такой терапии, динамики в этой подгруппе ЧСС и ряда метаболических показателей.

В связи с этим нами был предпринят анализ результатов исследования среди больных, переведенных на комбинированную терапию, который ставил своей целью не столько оценить возможности использования рилменидина в комбинации с амлодипином, сколько выявить эффекты амлодипина при его совместном назначении в малых дозах с агонистом имидазолиновых рецепторов.

Дизайн и методы исследования

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

Всем пациентам на визите Д0 назначался рилменидин (Альбарел, Эгис АО) в дозе 1 мг в сутки, через месяц доза рилменидина увеличивалась до 2 мг в сутки (М1). Через 2 месяца после начала терапии (визит М2), при отсутствии достижения целевого АД, к терапии 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 осуществлялся через 4 месяца терапии. Более подробно дизайн и процедуры исследования описывались нами ранее [1–2].

Характеристика больных

Всего в исследовании участвовало 677 больных, 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. Комбинированную терапию получало 316 пациентов (47 %), и них 107 пациентов (33,9 %) завершили исследования с использованием дозы амлодипина 2,5 мг, на которой был достигнут «целевой» уровень АД. 21 больной закончил исследование досрочно между 4-м и 5 визитом, среди оставшихся 295-ти увеличение дозы Кардилопина до 5 мг потребовалось у 188 (63,7 %). Достигли целевого АД на максимально предусмотренной в исследовании дозе Кардилопина 5 мг 92 больных (48,9 % из тех, кому была увеличена доза амлодипина). Это привело к тому, что всего к визиту М3 достигли целевого АД 442 больных (70 %).

Таким образом, добавление к терапии рилменидином Кардилопина в дозе лишь 2,5 мг позволило уже дополнительно у 107 больных достичь целевых значений АД, а повышение дозы до 5 мг – еще у 92, что суммарно составляет почти треть всех пациентов, закончивших исследование согласно протоколу.

В таблице 1 приведена сравнительная характеристика больных, получавших монотерапию и комбинированную терапию.

Как видно из представленных данных, больные, потребовавшие перехода на комбинированную терапию, закономерно имели более высокий исходный уровень АД и были несколько старше пациентов, у которых достаточно было монотерапии рилменидином. Соответственно, пациенты, у которых достижение целевого АД было отмечено при добавлении 2,5 мг амлодипина, имели исходный уровень АД несколько меньший ($158,7 \pm 10$, и $96,8 \pm 6,1$ мм рт.ст.) по сравнению с теми, у

кого было необходимо повышение дозы до 5 мг ($161,6 \pm 12$ и $98,1 \pm 6,4$ мм рт.ст.).

Изменение гемодинамических показателей на фоне комбинированной терапии

Снижение АД в группе пациентов, переведенных на комбинированную терапию на визите М2, составило к визиту М3 $7,8 \pm 1,1 / 5,4 \pm 0,9$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). Далее мы отдельно проанализировали изменение параметров гемодинамики в подгруппах, получавших 2,5 и 5 мг амлодипина. В таблице 2 представлены показатели гемодинамики (АД, ЧСС) в подгруппе больных, получавшей 2,5 мг Кардилопина (или дозовый уровень 3 согласно полному протоколу исследования). Суммарное снижение АД в подгруппе пациентов, получавших дозовый уровень 3 (2 мг рилменидина и 2,5 мг амлодипина) составило 27,6 мм рт. ст. для систолического (из них 13,6 мм рт.ст. в результате перехода на комбинированную терапию с добавлением 2,5 мг амлодипина) и 14,6 мм рт. ст. для диастолического (из них 8,2 мм за счет присоединения амлодипина 2,5 мг). Снижение АД непосредственно при добавлении амлодипина за 1 месяц составило $9,8 \pm 1,0 / 7,6 \pm 0,8$ мм рт.ст. соответственно. За второй месяц терапии антигипертензивный эффект не только сохранялся, но даже усиливался в отношении систолического АД и было достигнуто его дополнительное снижение на 3,8 мм рт.ст. (для АДс). ЧСС после перехода на комбинированную терапию не менялась.

Визит М4 (заключительный) был выполнен у 610 пациентов. 92 (48,9 % из тех больных, кому была увеличена доза амлодипина) достигли целевого АД между визитами 4 и 5. Динамика АД и ЧСС на протяжении исследования в этой подгруппе (дозовый уровень 4) приведена в таблице 3. Снижение АД в этой группе пациентов составило в целом за 4 месяца терапии 22,6 мм рт.ст.

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАВШИХ МОНОТЕРАПИЮ РИЛМЕНИДИНОМ И КОМБИНИРОВАННУЮ ТЕРАПИЮ

Показатель	Подгруппа монотерапии (n=315)	Подгруппа комбинированной терапии (n=316)	p
Мужчин/женщин	128/187	113/203	НД
Возраст, лет	$51,4 \pm 12,1$	$57,7 \pm 10$	$< 0,01$
Индекс массы тела, кг/м ²	$28,6 \pm 4,4$	$30,0 \pm 4,3$	$< 0,05$
АДс (визит Д0), мм рт. ст.	$151,3 \pm 8,8$	$159,9 \pm 13,4$	$< 0,05$
АДд (визит Д0), мм рт. ст.	$93,5 \pm 6,0$	$97,2 \pm 6,2$	$< 0,05$
ЧСС (визит Д0), мм рт. ст.	$68,7 \pm 7,0$	$72,8 \pm 7,4$	НД

Таблица 2

ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОДИНАМИКИ У ПАЦИЕНТОВ НА ДОЗОВОМ УРОВНЕ 3 (2 МГ АЛЬБАРЕЛ + 2,5 КАРДИЛОПИН) (N=132)

Визит	АДс, мм рт.ст.	АДд, мм рт.ст.	Динамика по сравнению с предыдущим визитом	ЧСС, уд/мин
Д0	$158,7 \pm 10,3$	$96,8 \pm 6,1$		$72,2 \pm 10,2$
М1	$150,1 \pm 11,1$	$92,9 \pm 6,9$	$-8,7^* / -3,9^*$	$70,8 \pm 7,9$
М2	$144,1 \pm 8,1$	$90,2 \pm 5,8$	$-6,0^* / -2,7^*$	$70,4 \pm 11,0$
Переход на комбинированную терапию с 2,5 мг амлодипина				
М3	$134,9 \pm 6,9$	$82,8 \pm 6,2$	$-9,8^* / -7,6^*$	$70,3 \pm 10,8$
М4	$131,1 \pm 6,9$	$82,2 \pm 5,9$	$-3,8^* / -0,6$	$70,1 \pm 9,6$

* $p < 0,01$ по сравнению с предыдущим визитом

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОДИНАМИКИ У ПАЦИЕНТОВ НА ДОЗОВОМ УРОВНЕ 4
(1 МГ АЛЬБАРЕЛ+5 МГ КАРДИЛОПИН) (N=188)

Визит	Адс, мм рт.ст.	Адд, 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
Переход на терапию амлодипин 5 мг				
М4	139,4±10,5	85,4±6,5	-7,7*/-4,9*	70,5±11,2

* p<0,01

для систолического и 12,7 мм рт.ст. для диастолического. ЧСС существенно не менялась. Увеличение дозы амлодипина до 5 мг привело к существенному дополнительному снижению АД на 7,7±0,9/4,9±0,7 мм рт. ст. без значимых изменений ЧСС. С учетом того, что в этой подгруппе был менее существенным ответ на 2,5 мг, повышение дозы препарата привело более чем к двукратному нарастанию антигипертензивного эффекта.

Оценка эффективности в этой подгруппе оказалась более низкой, чем во всем исследовании в связи с тем, что в ней оказались закономерно все больные, не достигшие целевых значений АД. Согласно оценке врачами эффекта терапии по сравнению с предшествовавшим лечением в группе пациентов, получавших комбинацию рилменидина с амлодипином у 59 пациентов (20 %) эффект терапии оценен как очень хороший, у 157 (53 %) как хороший, у 70 (24 %) как удовлетворительный и только у 9 (3%) терапия признана неэффективной. Согласно субъективной оценке пациентами эффекта терапии по сравнению с предшествовавшим лечением 55 (19 %) больных оценили эффект как очень хороший, 179 (61 %) как хороший, 60 (20 %) как удовлетворительный и 1 (0,03 %) – считали лечение неэффективным. Качество жизни в подгруппе комбинированной терапии существенно возросло с 60,9±15,1 до 75,9±14,7 баллов.

Переносимость комбинированной терапии

В проведенном исследовании было зафиксировано чрезвычайно мало побочных эффектов, характерных для дигидропиридиновых антагонистов кальция. Возможно, это связано с использованием относительно небольших доз длительнодействующего препарата амлодипина, который в целом характеризуется хорошей переносимостью, а возможно и является, отчасти, следствием удачной комбинации с агонистом имидазолиновых рецепторов, который устранял часть возможных побочных действий (тахикардию, ощущение сердцебиения и т.д.)

В частности, на визите М3 в подгруппе больных, которым был назначен амлодипин 2,5 мг появилось 10 новых нежелательных явлений (НЯ): у 4 – головная боль, 1 – сухость во рту, 1 – периорбитальный отек, 1 – сердцебиение, 1 – инсомния, 1 – боли в эпигастрии, 1 – изменения на ЭКГ (не уточнены), 1 – желудочковая экстрасистолия, 1 – отеки ног. Среди всего перечисленного инсомния и сухость во рту, вероятно, были связаны с продолжающейся терапией рилменидином. Таким образом, можно констатировать 8 возможных побочных эффектов амлодипина, что составляет лишь 2,5 % больных, переведенных на комбинированную терапию В-

дальнейшем к визиту М4 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).

Переносимость терапии оценена врачами как очень хорошая – у 91 больного (31 %), хорошая – 165 (56 %), удовлетворительная – 38 (13 %) и плохая – 1 (0,03%). 213 (72,2 %) пациентов выразили желание продолжить лечение исследуемыми препаратами в последующем.

Исследование АЛЬТАИР также предполагало мониторинг массы тела пациентов на фоне лечения. Как сообщалось ранее, в общей группе отмечено снижение массы тела, наиболее выраженное в подгруппе пациентов с избыточной массой тела и ожирением [3]. С учетом того, что половина больных в течение 2-х последних месяцев исследования получала комбинированную терапию с амлодипином, произведен анализ динамики массы тела в этой подгруппе. В результате было выявлено, что масса тела снижалась на протяжении исследования и у пациентов, получавших комбинированную терапию. Достоверное снижение отмечено к визиту М4 по сравнению с Д0 (рис. 1). Полученные данные могут свидетельствовать о том, что добавление к терапии амлодипина не оказывает влияния на симпатолитический эффект рилменидина, реализующийся в уменьшении массы тела.

Наконец, был выполнен отдельный анализ динамики биохимических параметров в подгруппе пациентов, требовавших назначения комбинированной терапии. Были проанализированы данные 262 пациентов, кото-

Рисунок 1. Динамика массы тела на протяжении исследования



ДИНАМИКА БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАВШИХ КОМБИНИРОВАННУЮ ТЕРАПИЮ РИЛМЕНИДИНОМ И АМЛОДИПИНОМ (N=262)

Показатель	Исходные значения (Визит Д0)	Окончание исследования Визит М4
Калий, ммоль/л	4,4±0,5	4,4±0,5
Натрий, ммоль/л	140,7±9,1	142,1±10,2
Креатинин, мкмоль/л	86,1±17,0	88,4±20,1
О.Холестерин, ммоль/л	5,79±1,06	5,71±1,03
ЛПВП, ммоль/л	1,33±0,64	1,34±0,64
Триглицериды, ммоль/л	2,01±1,22	1,85±0,89*
Глюкоза, ммоль/л	5,38±1,29	5,23±1,01*

рым были выполнены предполагаемые протоколом исследования исходно и по окончании полного курса терапии. Результаты приведены в таблице 4. Как видно из представленных данных, показатели уровня электролитов сыворотки и креатинина существенно не менялись, отмечено достоверное снижение уровня глюкозы и триглицеридов, аналогично общей группе пациентов.

Таким образом, полученные в ходе исследования АЛБТАИР данные несут в себе несколько важных практических выводов, которые могут быть сделаны в отношении как собственно применения амлодипина, так и его комбинации с рилменидином. Во-первых, в исследовании на достаточно большой выборке показана эффективность и отличная переносимость, а следовательно, практическая целесообразность, применение дозы амлодипина 2,5 мг. В этой дозе при добавлении к 2 мг рилменидина амлодипин практически не вызывал побочных эффектов, но обеспечивал добавочный антигипертензивный эффект, что привело к высокой доле больных, достигших целевого АД. Во-вторых, в исследовании убедительно показано, что на фоне лечения рилменидином, амлодипин в дозе 2,5 и 5 мг не приводит к изменениям ЧСС, и, следовательно, не ведет к рефлекторной активации симпатической нервной системы, свойственной в целом блокатором кальциевых каналов группы дигидропиридинов. Это обстоятельство дает основание безбоязненно рекомендовать такую лекарственную комбинацию, в том числе пациентам с признаками гиперактивности СНС. Более того, на фоне такой комбинации отмечаются позитивные сдвиги в показателях метаболизма углеводов и липидов. Формат исследования не позволяет выявить, имеет ли добавление амлодипина какое-либо самостоятельное значение в отношении положительной динамики уровня глюкозы и липидов крови, которая наблюдалась как в подгруппе монотерапии рилменидином, так и на фоне комбинированной терапии. Представляется вероятным, что основные позитивные метаболические эффекты связаны именно с проводимым лечением агонистом имидазолиновых рецепторов, однако, не исключено, что амлодипин оказывал аддитивный положительный эффект на углеводный и липидный обмен.

В заключении необходимо отметить, что исследование АЛБТАИР впервые на большой группе больных изучило возможность применения рилменидина в комбинации с 2,5 и 5 мг амлодипина для лечения больных АГ. Показано, что такая комбинация является эффективной и безопасной, возможно способствует нивели-

рованию ряда побочных эффектов препаратов, а также сопровождается позитивными сдвигами метаболических показателей и снижением массы тела. Это позволяет рекомендовать такую комбинацию при наличии показаний в лечении пациентов с сочетанной патологией, включая больных с так называемым метаболическим синдромом.

Литература

1. Шляхто Е.В., Конради А.О., Свиричев Ю.В. Основные результаты Российского исследования «АЛБТАИР» // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006, № 1. – С. 21–30.
2. Шляхто Е.В., Конради А.О. Эффективность рилменидина у пациентов различных возрастных групп (по данным исследования АЛБТАИР). Артериальная гипертензия. – 2006. – Т.12, № 3. – С. 252–255.
3. Шляхто Е.В., Конради А.О. Динамика массы тела, уровня глюкозы и липидов плазмы на фоне приема рилменидина в монотерапии и в комбинации с амлодипином (по результатам исследования АЛБТАИР) // Артериальная гипертензия. – 2006. – Т.12, № 2. – С. 141–144.
4. Шляхто Е.В., Конради А.О. Переносимость терапии рилменидином и его сочетания с амлодипином у больных гипертонической болезнью. (По данным исследования АЛБТАИР) // Артериальная гипертензия. – 2006. – Т. 12, № 1. – С.80–84.
5. Luccioni R. Efficacy and Acceptability of Rilmenidine in 18235 Patients over One Year. Presse Med., 1995; 124: 1827–64.