ПУТИ БЛОКИРОВАНИЯ ГИПЕРАКТИВНОСТИ СИМПАТИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ: РИЛМЕНИДИН ПРОТИВ АТЕНОЛОЛА

Ю.Р. Кашерининов, Е.К. Шаварова, А.А. Шаваров, Н.В. Вахрамеева, А.Н. Крутиков, Е.В. Смирнова, А.О. Конради, Е.В. Шляхто

Научно-исследовательский институт кардиологии им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

Пути блокирования гиперактивности симпатической нервной системы: рилменидин против атенолола.
Ю.Р. Кашерининов, Е.К. Шаварова, А.А. Шаваров, Н.В. Вахрамеева, А.Н. Крутиков, Е.В. Смирнова, А.О. Конради, Е.В. Шляхто
Научно-исследовательский институт кардиологии им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

Цель. Анализ влияния длительной терапии рилменидином в сравнении с атенололом на показатели липидного и углеводного обмена, сердечно-сосудистое ремоделирование у больных гипертонической болезнью (ГБ) 2 стадии.

Материал и методы. 37 больных легкой и умеренной артериальной гипертензией были рандомизированы в две группы и получали рилменидин в дозе 1-2 мг в сутки или атенолол в дозе 50-100 мг в сутки в течение 26 недель. Проводился стандартный глюкозотолерантный тест с параллельным определением уровня глюкоза и инсулина натощак на 30, 60, 90 и 120 минутах теста с расчетом площадей под кривой (ППК). Определялся липидный спектр, выполнялась эхокардиография с расчетом массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и ультразвуковое исследование сонных артерий с определением толщины комплекса интима-медия (КИМ). При проведении пробы с реактивной гиперемией определялся диаметр плечевой артерии и оценивалась степень эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД).

Результаты. Отмечен сопоставимый антигипертензивный эффект препаратов по данным суточного мониторирования артериального давления. Уровень глюкозы натощак возрос в группе атенолола с 4.8±0.6 до 5.2±0.7 ммоль/л ($p<0.01$). ППК глюкозы снизилась на фоне приема рилменидина с 860±93 до 737±66 ммоль/мин/л ($p<0.05$), и возросла в группе, получавшей атенолол, с 937±86 до 989±88 ммоль/мин/л ($p<0.05$). Рилменидин продемонстрировал благоприятное действие на показатели липидного обмена. В то же время, лечение атенололом приводило к ухудшению липидного спектра крови (снижению уровня липопротеидов высокой плотности). Индекс ММЛЖ снизился на фоне приёма рилменидина на 9,6% ($p<0.05$), а на фоне атенолола недостоверно на 6,9%. Толщина КИМ уменьшилась только в группе рилменидина. ЭЗВД несколько возросла на фоне лечения рилменидином и не изменилась при приме атенолола.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о том, что центральное ингибирование гиперактивности симпатической нервной системы оказывает благоприятные эффекты на углеводный и липидный обмен. При этом антигипертензивный эффект данной группы препаратов сопоставим с применением стандартного бета-блокатора. Рилменидин также приводит к обратному развитию сердечно-сосудистого ремоделирования и способствует нормализации функции эндотелия.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, толерантность к глюкозе, липидный спектр, гипертрофия левого желудочка, функция эндотелия, рилменидин, атенолол.

РФК 2006; 2: 9–17

The ways of sympathetic system overactivity blocking: rilmenidine versus atenolol
Y.R. Kasherininov, E.K. Shavarova, A.A. Shavarov, N.V. Vachrameeva, A.N. Krutikov, E.V. Smirnova, A.O. Konrady, E.V. Shlyakhto
Almazov Research Institute of Cardiology, St.-Petersburg

Aim. To evaluate effects of long-term treatment with rilmenidine compared with atenolol on lipid and glucose metabolism and cardiovascular remodeling in hypertension.

Material and methods. 37 patients with hypertension were randomized to rilmenidine 1-2 mg/day or atenolol 50-100 mg/day for 26 weeks. Standard oral glucose tolerance test with a parallel measurement of insulin and glucose levels was performed. The “areas under the curve” (AUC) for insulin and glucose were calculated. Plasma lipids, left ventricular mass index (LVMI) and intima-media thickness (IMT) were measured. Brachial artery diameter during reactive hyperemia was used to test endothelium-dependent vasodilatation (EDVD).

Results. Blood pressure reduction was equally achieved in both treatment arms. The fasting glucose level increased in the atenolol group from 4.8±0.6 to 5.2±0.7 mmol/l ($p<0.01$). The AUC of glucose in rilmenidine group decreased from 860±93 to 737±66 mmol/min/l ($p<0.05$), and it increased from 937±86 to 989±88 mmol/min/l ($p<0.05$) in the atenolol group. Rilmenidine showed a positive effect on lipid levels, while in the atenolol group a significant decrease of high density lipoprotein was observed. LVMI decreased with rilmenidine by 9.6% ($p<0.05$) and by 6,9% (not significantly) with atenolol. IMT significantly decreased in the rilmenidine. EDVD slightly increased on rilmenidine, while on atenolol group it remained unchanged.

Conclusion. Our data suggest that in hypertensive patients central inhibition of sympathetic drive can produce favorable effects on glucose and lipid metabolism compared with standard β-blockade with a similar antihypertensive efficacy. Rilmenidine also provides beneficial effects on cardiovascular remodeling and altered endothelial function in hypertension.

Key words: arterial hypertension, glucose tolerance, lipid profile, left ventricular hypertrophy, endothelial function, rilmenidine, atenolol

Rational Pharmacother. Cardiol. 2006; 2: 9–17

Метаболические эффекты антигипертензивной терапии по-прежнему остаются ключевым аспектом лечения метаболического синдрома и предметом дискуссии в плане определения препаратов «первого выбора». Если положительное влияние на прогноз у больных с явным сахарным диабетом для ингибиторов АПФ (иАПФ) и антагонистов рецепторов к ангиотензину II доказаны [1-2], то преимущества какого-либо класса антигипертензивных препаратов при метаболическом синдроме остаются спорными. Существуют теоретические предпосылки применения у таких пациентов агонистов имидазолиновых рецепторов [3-4]. Симпатическая гиперактивность играет важнейшую роль в патогенезе инсулинорезистентности (ИР) и её последствий. Следовательно, снижение гиперактивности симпатической нервной системы (СНС) логично считать рациональным подходом к коррекции целого конгломерата метаболических расстройств, который включает синдром инсулинорезистентности и липидные нарушения.

Применение бета-блокаторов может устранить лишь периферические эффекты симпатической импульсации и при этом даже ухудшить метаболический статус за счет блокады периферических рецепторов сосудов. Это может приводить к ухудшению толерантности к глюкозе, повышению уровня триглицеридов и снижению холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), а также сопровождаться прибавкой массы тела [5-6]. Кроме этого, в настоящее время доказано повышение относительного риска развития сахарного диабета при применении бета-блокаторов [7], а также тиазидовых диуретиков [8].

Напротив, при применении центрально действующих препаратов – агонистов имидазолиновых рецепторов, продемонстрированы позитивных метаболические эффекты [9]. Несмотря на то что отдаленное влияние на прогноз негативных метаболических эффектов антигипертензивных препаратов не доказано, как и возможные преимущества агонистов имидазолиновых рецепторов в отношении жестких конечных точек, крайне необходимы дальнейшие исследования в этой области для выявления значения динамики метаболических показателей для отдаленного прогноза пациентов с артериальной гипертензией (АГ). Будущее антигипертензивной терапии лежит в области применения препаратов, которые способны оказывать воздействие на другие факторы риска и на механизмы, лежащие в основе патогенеза АГ и сопутствующих метаболических расстройств, одним из которых является активация симпатической нервной системы.

Профилактика и лечение поражений органов-мишеней при АГ, включая гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ), утолщение комплекса интима-медиа (КИМ) и эндотелиальную дисфункцию (ЭД), также может расцениваться как важнейшая составляющая современной антигипертензивной терапии. Убедительно доказано положительное прогностическое значение уменьшения ГЛЖ на фоне терапии [10-15], тогда как роль эндотелиальной дисфункции как независимого прогностического фактора лишь активно изучается в настоящее время [16].

Результаты крупных рандомизированных исследований и их мета-анализ свидетельствуют о том, что антагонисты рецепторов к ангиотензину II и иАПФ в большей степени способствуют коррекции гипертрофии левого желудочка и ЭД [17-22], а антагонисты кальция обладают преимуществами в коррекции изменений крупных сосудов, включая обратное развития атеросклероза [23-25]. В то же время новый класс антигипертензивных препаратов – селективные I_1-имидазолиновые агонисты не включались в большинство проводимых мета-анализов по коррекции промежуточных точек в лечении АГ. Существуют данные об их потенциальной высокой способности вызывать регресс ГЛЖ [26-27]. Это может быть объяснено важной ролью симпатической гиперактивности в развитии сердечно-сосудистого ремоделирования. Влияние данной группы препаратов на толщину КИМ и эндотелиальную функцию ещё практически не изучено.

Целью исследования явился анализ влияния длительной терапии рилменидином на показатели липидного и углеводного обмена и сердечно-сосудистое ремоделирование у больных гипертонической болезнью в сравнении с атенололом.

Материал и методы исследования

Больные для участия в исследовании отбирались среди амбулаторных пациентов, состоящих на учете в первичном звене здравоохранения с диагнозом гипертоническая болезнь (ГБ) в течение минимум 1 года. Диагноз устанавливался на основании стандартных критериев [28]. Включались больные в возрасте от 18 до 55 лет, не получавшие регулярной антигипертензивной терапии на протяжении последних 6 мес, с артериальным давлением (АД) в пределах 140/90-180/110 мм рт.ст. Вторичная АГ исключалась на основании клинических, лабораторных и инструментальных данных: отсутствие клинических симптомов, нормальные показатели биохимического анализа крови, анализа мочи, экскреции катехоламинов, визуализации почек (УЗИ, ренограмма или урография). Пациенты не имели сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета.

37 больных с соответствующими критериями включения (16 мужчин и 21 женщина) были рандомизированы в группу рилменидина (Альбарел, EGIS)

1 мг в день или атенолола (Тенормин, AstraZeneca) 50 мг в день и получали терапию в течение 26 нед в рамках открытого контролируемого исследования. Последующие визиты осуществлялись через 4, 12 и 26 нед. На 4-й неделе терапии предусматривалась возможность титрации дозы исследуемых препаратов до 2 и 100 мг в день соответственно. Больным не назначали специальной диеты и не давалось каких-либо новых рекомендаций по изменению образа жизни. На первом и заключительном визитах больных обследовали по протоколу, включая измерение АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) (утром до приема утренней дозы), оценку массы тела и индекса массы тела (ИМТ). Проведение суточного мониторирования артериального давления (СМАД), ультразвуковых исследований сердца и сосудов, глюкозотолерантного теста и типирования липидов крови предусматривалось в течение 1 нед до рандомизации и последней недели активной терапии. Специалисты, выполняющие ультразвуковые и биохимические исследования, были «ослеплены» в отношении исследуемых препаратов.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом и все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании.

СМАД проводили с использованием монитора SL 90207 фирмы «SpaceLabs Medical», США. Применялся осциллометрический метод измерения АД. Измерения осуществляли каждые 15 мин в дневные часы и каждые 30 мин - в ночные. За ночные часы принималось время от 23.00 до 6.00. Больные были инструктированы о поведении в момент измерения АД для предупреждения появления артефактов.

Анализировались среднесуточные, среднедневные и средненочные показатели систолического, диастолического и среднего АД. Фиксировались показатели максимального и минимального АД в течение суток и по отдельным периодам. Рассчитывался также показатель "нагрузки давлением" как процент измерений АД, превышающий уровень 140 мм рт. ст. для систолического и 90 мм рт. ст. - для диастолического АД. Рассчитывался показатель вариабельности АД (стандартное отклонение от среднего за сутки), а также процент ночного снижения АД. Параллельно производился анализ средней ЧСС за 24 ч и отдельно днем и ночью.

Измерения, расцениваемые как артефакты (например, уровень систолического АД менее 70 мм рт. ст., пульсовое давление менее 20 мм рт. ст.), не учитывались при анализе.

Проводился стандартный тест толерантности к глюкозе. Забор крови осуществлялся натощак и каждые 30 минут после перорального приема 75 г глюкозы в течение 120 минут. Исследовалась венозная кровь. Уровень глюкозы (ммоль/л) исследовался глюкозооксидазным методом на автоматическом анализаторе «Биосен 5030» (Россия). Уровень инсулина определялся радиоиммунным методом при помощи наборов антител “Labodia” (Швейцария).

По результатам гликемии рассчитывался интегральный показатель «площадь под кривой глюкозы» (ППКГ) методом трапеций по формуле H. Seltzer и соавт. [30]:

$$ППКГ=\frac{1}{2}(Г_{30}-Г_0)\cdot 30+Г_0\cdot 30+\frac{1}{2}(Г_{30}-Г_{60})\cdot 30+Г_{60}\cdot 30+\frac{1}{2}(Г_{60}-Г_{90})\cdot 30+Г_{90}\cdot 30+\frac{1}{2}(Г_{90}-Г_{120})\cdot 30+Г_{120}\cdot 30 \text{ (ммоль/л/мин)},$$

где ППКГ – площадь под кривой глюкозы,

$Г_0$ – уровень глюкозы натощак,

$Г_{30}$, $Г_{60}$, $Г_{90}$, $Г_{120}$ – уровни глюкозы на 30-й, 60-й, 90-й и 120-й минутах теста толерантности к глюкозе.

Аналогично рассчитывали площадь под кривой инсулина (ППКИ).

Индекс инсулинорезистентности рассчитывали как отношение уровня инсулина к уровню глюкозы натощак.

Всем пациентам исходно и на 26-й неделе лечения определяли показатели липидного спектра крови: общий холестерин (ХС), холестерин ЛПВП, холестерин липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), уровень триглицеридов (ТГ) и коэффициент атерогенности (КА) по формуле ХС-ЛПВП/ЛПНП. Исследование проводилось энзиматическим методом с помощью реактивов “P.Z. Company” (Польша) на анализаторе «FP 901» (Финляндия). Расчет холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) проводился по формуле Фридвальда [31].

Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) проводилось на аппарате Vingmed CFM-800 (Норвегия), датчик 3,25 МГц в М-модальном и двухмерном режиме в стандартных эхокардиографических позициях. Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) вычисляли на основании показателей его длины и толщины по короткой оси из парастернального доступа по формуле R. Devereux и N. Reicheck [32]. Индекс массы левого желудочка (ИМЛЖ) рассчитывался как отношение ММЛЖ/ППТ, где ППТ - площадь поверхности тела, вычисленная по формуле D. Dubois и F. Dubois [33]. За нормальные значения ИМЛЖ принимались цифры менее 134 г/м^2 для мужчин и менее 110 г/м^2 для женщин [34].

В исследование не включались больные с нарушениями глобальной и региональной сократимости левого желудочка (фракция выброса < 50).

Трансмитральный кровоток оценивали в режиме импульсного допплера из верхушечной четырехкамерной позиции. Оценивали параметры, характери-

зующие диастолическую функцию левого желудочка: максимальную скорость раннего (Е) и позднего (А) наполнения, их отношение (Е/А) и время изоволюмического расслабления левого желудочка (ВИВР). Признаками нарушения диастолической функции считалось увеличение ВИВР более 100 мс, уменьшение соотношения Е/А менее 1,0. Для дифференциальной диагностики типов трансмитрального кровотока использовалась оценка кровотока в легочных венах.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) сонных артерий выполнялось одним и тем же исследователем в положении больного лежа при незначительном отклонении головы в противоположную сторону. Измерения осуществлялись по стандартному протоколу на 3 уровнях сосудистого русла и билатерально: в проксимальной, медиальной и дистальной точках на протяжении 1 см от бифукации по задней стенке общей сонной артерии (как наиболее отдаленной от датчика). Измерения производились в конце диастолы. Толщина комплекса интима-медиа (КИМ) определялась как расстояние между первой и второй эхогенной линией лоцируемого сосуда по методике P. Pignoli и соавт. [35] и R. Salonen и соавт. [36]. Первая линия представляет собой границу между стенкой сосуда и его просветом (tunica intima), а вторая – прослойку коллагена по краю адвентиции (tunica adventicia). В дальнейшем рассчитывалась средняя толщина КИМ как среднее из всех 12 измерений. Воспроизводимость данного индекса достаточно высока и достигает 95% [37]. Использовалась ультразвуковая установка Vingmed CFM 800, датчик высокого разрешения 7 МГц.

Проба с созданием реактивной гиперемии осуществлялась по станартной методике [38, 39]. Для оценки изменения диаметра плечевой артерии использовали линейный датчик 7,5 МГц ультразвукового аппарата "Vingmed CMP 800" (GE, США). Плечевую артерию лоцировали в продольном сечении на 2-15 см выше локтевого сгиба, изображение синхронизировали с зубцом R ЭКГ. Исследование проводили в триплексном режиме (В-режим, цветное допплеровское картирование потока, спектральный анализ допплеровского сдвига частот), изображение записывали на видеокассету с помощью видеомагнитофона "Sony SVHS". Измеряли диаметр плечевой артерии в состоянии покоя. Затем на плечо накладывали манжету сфигмоманометра (выше места визуализации плечевой артерии) и накачивали ее до давления, на 50 мм рт. ст. превышавшего систолическое артериальное давление, на 5 минут. Диаметр плечевой артерии определяли на 30-й, 60-й и 90-й секундах после удаления воздуха из манжеты. Изменения диаметра сосуда на 60-й секунде оценивали в процентном отношении к исходной величине. Исследование выполнялось натощак в утренние часы. Перед исследованием исключалось курение, употребление чая, кофе и алкоголя за сутки до исследования. Исследование проводилось в покое в условиях температуры комфорта (22-24°С) после 5-минутного отдыха.

Статистическая обработка полученных данных производилась с использованием пакета статистических программ Statistica 6.0. Для повторных изменений использовался непараметрический тест Вилкоксона. Сравнение между группами выполнялось с применением двустороннего теста ANCOVA. Данные приведены в виде средних ± стандартное отклонение (у). Различия считались достоверными при $p<0,05$.

Результаты

Все пациенты успешно завершили исследование согласно протоколу. Исходная характеристика больных приведена в табл. 1. Средний возраст пациентов составил 49±4 года, средний индекс массы тела – 31±4 кг/м^2. Соотношение мужчин и женщин было сопоставимым в обеих группах (8/10 в группе рилменидина и 8/11 в группе атенолола). Группы также были сопоставимы по возрасту, исходному уровню АД, ИМТ и гемодинамическим параметрам. На 4-й неделе терапии доза рилменидина была увеличена до 2 мг у 13 пациентов, доза атенолола повышена до 100 мг у 15 (различия между группам недостоверны). «Офисное» АД в результате лечения рилменидином снизилось через 4 нед терапии со 165±10/100±6 до 159±11/96±7 мм рт.ст. На 12 нед терапии АД снизилось до 149±8/92±7 и на 26-й неделе – до 143±8/87±6 мм рт.ст. ($p<0.01$ в сравнении с исходным АД для всех визитов). В ре-

Таблица 1. Исходная клиническая характеристика больных

Параметр	Рилменидин (n=18)	Атенолол (n=19)
Возраст, годы	49.2±1.2	48.6±1.6
мужчины/женщины, n	8/10	8/11
Курение, n	6	7
Длительность АГ, годы	5.6±1.0	5.8±0.9
Ожирение, n	8	7
ИМТ, кмВ кг/м^2	31.2±3.2	30.8±4.0
АД, мм рт.ст.	165±10/100±6	166±11/101±7
ЧСС, уд/мин	76.3±7.4	77.1±8.1

ИМТ – индекс массы тела; АД – артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений

зультате терапии атенололом АД снизилось со 166±11/101±7 мм рт.ст. исходно до 154±11/94±6, 144±10/88±7, и 140±9/82±7 мм рт.ст на 4-й, 12-й и 26-й неделе соответственно (p<0.05 для 4-й нед в сравнении с исходным визитом, p<0.001 для недель 12-й и 26-й). Нормализация АД отмечена у 12 больных на фоне лечения рилменидином и у 13 при приеме атенолола (различия недостоверны). Побочные эффекты при приёме рилменидина наблюдались у 2 пациентов (сухость во рту и головная боль) и у 5 пациентов, принимавших атенолол (боли в животе, умеренная брадикардия (2 случая) слабость, расстройства сна). Ни один из побочных эффектов не потребовал временной отмены или прекращения терапии исследуемыми препаратами.

По данным СМАД, антигипертензивный эффект исследуемых препаратов был сопоставим (табл. 2). В результате лечения рилменидином отмечено несколько большее снижение диастолического АД за сутки, но статистически незначимое в сравнении с атенололом. В обеих группах антигипертензивный эффект отмечен как в дневные, так и в ночные часы без существенного изменения суточного индекса АД (степени его ночного снижения). При лечении атенололом отмечен достоверный отрицательный хронотропный эффект, тогда как ЧСС по данным суточного мониторирования при приеме рилменидина существенно не менялась.

Уровень глюкозы натощак в группе рилменидина не изменился (табл. 3), тогда как на фоне терапии атенололом наблюдались небольшое нарастание уровня глюкозы с 4.8±0.6 до 5.2±0.7 ммоль/л (p<0.01). Уровни глюкозы в отдельных точках глюкозотолерантного теста существенно не изменялись. Лишь на 60-й минуте значимо снизился уровень глюкозы в группе пациентов, получавших рилменидин – с 7.8±0.6 до 7.4±0.5 ммоль/л (p<0.05) при одновременном несущественном снижении уровня инсулина. Однако в группе рилменидина отмечено значимое снижение площади под кривой глюкозы, а в группе атенолола – ее увеличение. Уровни инсулина натощак снизились лишь в группе пациентов, получавших рилменидин. Эти изменения привели к нарастанию инсулинорезистентности в группе атенолола (p<0.05) и ее незначимому снижению на фоне приема рилменидина.

Уровень общего холестерина в обеих группах остался неизменным (табл. 4), тогда как изменения концентрации отдельных фракций и триглицеридов были существенны. Так, лечение рилменидином привело к позитивным сдвигам в липидном профиле – снижению холестерина ЛПНП, повышению уровня холестерина ЛПВП и уменьшению триглицеридов. Напротив, лечение бета-блокатором привело к закономерному снижению уровня ЛПВП, что сопровождалось нарастанием коэффициента атерогенности (p<0.01 между группами).

Толщина межжелудочковой перегородки изменилась только в группе, получавшей лечение рилменидином (табл. 5), толщина задней стенки левого желудочка не изменялись в обеих группах. При этом индекс ММЛЖ снизился – со 114±9 до 103±8 г/м^2 на фоне лечения рилменидином (9.6%, p<0.01) и незначимо уменьшился в группе атенолола со 115±9 до 107±9 г/м^2 (6.9%). Параметры диастолической функции не изменились в обеих группах, наблюдалась лишь тенденция к снижению времени изоволюмического расслабления.

Таблица 2. Динамика показателей суточного мониторирования АД

Параметр	Рилменидин (n=18)		Атенолол (n=19)		p между группами
	исходно	26-я неделя	исходно	26-я неделя	
САД, 24 часа мм рт.ст.	149.2±14.5	121.0±13.9*	142.7±15.1	120.8±7.8*	нд
ДАД, 24 часа, мм рт.ст.	92.1±11.4	78.3±12.3*	89.6±13.5	80.4±7.7	нд
СрАД, 24 часа, мм рт.ст.	114.5±12.5	94.9±12.6*	104.3±13.0	93.6±7.5*	нд
САД, день, мм рт.ст.	151.3±9.5	124.7±14.0*	146.5±13.4	123.8±7.1*	нд
ДАД, день, мм рт.ст.	96.4±8.3	81.8±11.1*	94.0±11.5	82.7±7.6*	нд
САД, ночь, мм рт.ст.	138.2±8.7	117.0±6.8*	137.5±7.8	119.7±10.1*	нд
ДАД, ночь, мм рт.ст.	89.0±7.5	77.0±6.9*	87.6±7.1	76.6±5.4*	нд
Нагрузка АД, систолическая ,%	59.2±7.3	5.4±1.8**	56.4±8.1	2.0±0.1**	нд
Нагрузка АД, диастолическая ,%	37.8±6.3	2.2±0.1**	30.8±5.4	12.0±1.6**	нд
ЧСС, уд/мин	78.3±7.4	75.2±6.3	78.6±9.1	62.2±7.9**	<0,05

САД - систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, СрАД – среднее АД

* - p<0.05 в сравнении с исходным показателем, **-p<0.01 в сравнении с исходным показателем, нд-различие недостоверно

Таблица 3. Динамика показателей глюкозотолерантного теста на фоне терапии

Параметр	Рилменидин (n=18)		Атенолол (n=19)		p между
	исходно	26-я неделя	исходно	26-я неделя	группами
$Г_0$, ммоль/л	4.7± 0.6	4.9±0.7	4.8±0.6	5.2±0.7*	нд
$Г_{30}$, ммоль/л	6.8±0.7	6.7±0.6	7.2±0.5	7.3±0.7	нд
$Г_{60}$, ммоль/л	7.8±0.9	7.4±0.5*	8.1±0.7	8.2±0.7	нд
$Г_{90}$, ммоль/л	7.5±0.6	7.3±0.5	7.9±0.6	7.9±0.6	нд
$Г_{120}$, ммоль/л	6.5±0.4	6.3±0.4	6.2±0.4	6.2±0.4	нд
ППКГ, ммоль/л/мин	860±93	737±66*	937±86	989±88*	<0.05
$И_0$ мкед/мл	17.6±10.0	10.6±5.6*	13.9±4.4	28.8±12.0	<0.05
$И_{30}$ мкед/мл	63.4±23.2	41.3±21.0	85.4±36.0	46.3±11.0	нд
$И_{60}$ мкед/мл	89.6±5.7	82.8±9.0	91.0±30.3	87.0±25.6	нд
$И_{90}$ мкед/мл	90.2±34.5	56.8±8.4	81.7±16.5	82.9±5.7	нд
$И_{120}$ мкед/мл	80.6±38.0	58.9±36.0	82.6±24.0	71.0±17	нд
ППКИ, мкед/мл /мин	9752±186	8361±119*	9468±178	10112±166	нд
И/Г	1.77±0.84	1.75±0.84	1.78±0.92	2.05±1.06*	нд

Г–глюкоза, И–инсулин, ППК–площадь под кривой, *p<0.01 в сравнении с исходным показателем, нд-различие между группами недостоверно

Таблица 4. Динамика показателей липидного обмена на фоне терапии

Параметр	Рилменидин (n=18)		Атенолол (n=19)		p между
	исходно	26-я неделя	исходно	26-я неделя	группами
Общий холестерин, ммоль/л	5.48±0.51	5.24±0.44	5.33±0.43	5.15±0.42	нд
ЛПНП, ммоль/л	3.23±0.28	2.87±0.22 *	3.31±0.21	3.27±0.22	нд
ЛПВП, ммоль/л	1.18±0.14	1.38±0.17 *	1.20±0.11	1.08±0.13*	<0.05
ЛПОНП, ммоль/л	0.98±0.13	0.89±0.11*	0.77±0.12	0.83±0.09*	нд
Триглицериды, ммоль/л	2.14±0.40	1.70±0.29 *	1.60±0.38	1.67±0.41	<0.05
Коэффициент атерогенности	3.61±0.41	2.85±0.34 *	3.66±0.40	4.04±0.46*	<0.05

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности
*-p<0.01 в сравнении с исходным показателем, нд-различие между группами недостоверно

Таблица 5. Изменение параметров эхокардиографии на фоне терапии

Параметр	Рилменидин (n=18)		Атенолол (n=19)		p между
	Исходно	26 неделя	Исходно	26 неделя	группами
КДРЛЖ, мм	47.8±5.2	46.5±5.3	49.1±5.6	48.6±6.1	нд
ЗС, мм	10.6±1.0	10.1±0.9	9.9±0.8	10.3±0.8	нд
МЖП, мм	10.4±0.9	10.0±0.8*	10.1±1.0	10.5±0.9	нд
ИММЛЖ, г/м^2	114±9	103±8*	107±9	115±9	нд
ВИВР, мс	116±7	112±8	116±10	118±9	нд
Е, м/с	0.73±0.18	0.70±0.18	0.80±0.12	0.79±0.19	нд
А, м/с	0.77±0.19	0.72±0.15	0.78±0.16	0.82±0.23	нд
Е/А	0,89±0,09	0,92±0,1	1,04±0,09	0,93±0,07	нд

КДРЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка; ЗС – задняя стенка; МЖП – межжелудочковая перегородка; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ВИВР – время изоволюмического расслабления левого желудочка; Е – максимальная скорость раннего наполнения; А – максимальная скорость позднего наполнения

p<0.01 в сравнении с исходным показателем, нд-различие между группами недостоверно

Снижение толщины КИМ отмечено только на фоне лечения рилменидином (рис. 1).

Результаты оценки эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) на фоне терапии приведены на рис 2, 3. Диаметр плечевой артерии незначимо увеличился в обеих группах. ЭЗВД исходно была нарушена в обеих группах. После окончания терапии исследуемыми препаратами отмечено увеличение ЭЗВД только в группе рилменидина ($p<0.05$ между группами). Исходно 14 пациентов в группе рилменидина и 13 больных в группе атенолола имели нарушение ЭЗВД (менее 10%), а 4 пациента – парадоксальную вазоконстрикцию. После терапии в группе больных, получавших рилменидин, у 5 пациентов отмечено восстановление нормального ответа сосуда в пробе с реактивной гиперемией (увеличение диаметра более 10%). Подобных изменений на фоне приема атенолола не регистрировалось.

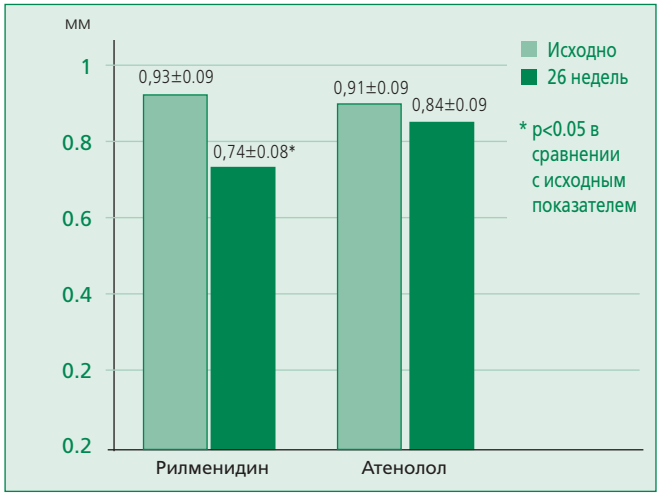

Рис. 1. Изменение толщины комплекса интима-медия на фоне терапии

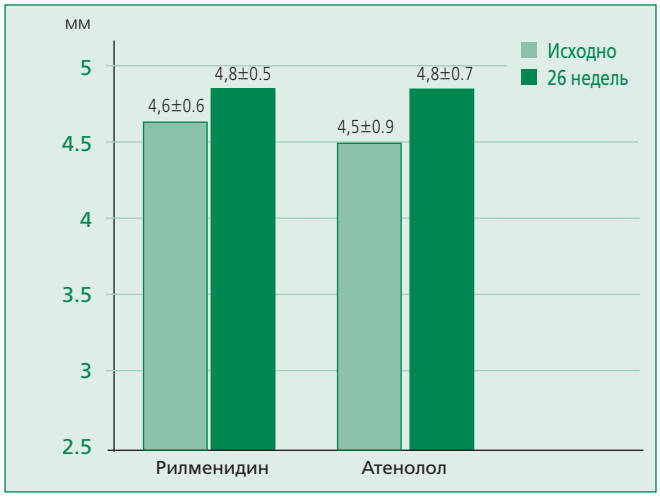

Рис. 2. Изменение диаметра плечевой артерии на фоне терапии

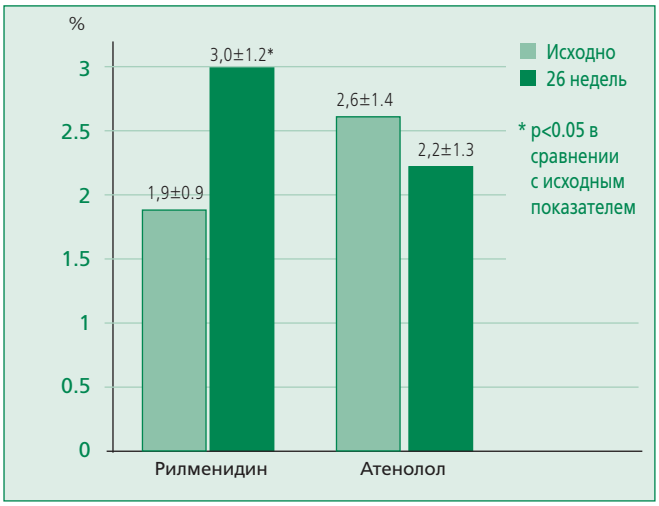

Рис. 3. Динамика эндотелийзависимой вазодилатации на фоне терапии

Обсуждение

Исследование посвящено метаболическим и органопротективным эффектам относительно нового класса антигипертензивных препаратов. Благодаря внедрению агонистов имидазолиновых рецепторов последнее десятилетие стало буквально «ренессансом» центрально действующих антигипертензивных средств [40]. Хотя конкретное место этих препаратов в лечении АГ пока остается не вполне ясным, надеемся на их более широкое использование.

Показан сопоставимый антигипертензивный эффект рилменидина и атенолола («золотого стандарта» в лечении АГ) по данным как офисных измерений АД, так и СМАД. Аналогичные результаты были получены ранее, но при более кратковременных наблюдениях [41]. В то же время атенолол существенно снижал ЧСС, чего не наблюдалось на фоне лечения рилменидином. Последнее обстоятельство свидетельствует о преимущественно вазодилатирующем эффекте препарата, как основе гемодинамического антигипертензивного действия. Следует упомянуть о лучшей переносимости рилменидина в исследуемой группе, несмотря на то, что объем выборки не позволил подтвердить это статистическими данными. Однако хорошая переносимость препарата была уже ранее показана в ряде исследований на более крупных выборках [42].

Данное исследование продемонстрировало позитивные метаболические эффекты рилменидина: снижение гиперинсулинемии и гипергликемии, улучшение липидного спектра крови – факторов, входящих в состав метаболического синдрома. Несмотря на то, что данные эффекты были получены не в специально отобранной выборке больных с метаболическим синдромом и прогностическое значение этих эффектов неизвестно, они могут указывать на возможности

рилменидина в коррекции сопутствующих факторов риска у больных АГ, включая профилактику развития сахарного диабета. Благоприятные метаболические изменения в результате лечения рилменидином уже были продемонстрированы ранее в сравнительных исследованиях с амлодипином и каптоприлом [9, 44]. Даже при сравнении с такими метаболически нейтральными препаратами, как блокаторы кальциевых каналов и иАПФ, рилменидин имеет преимущества в отношении метаболических эффектов. Эти данные, как и данные, полученные в нашем исследовании, могут свидетельствовались в пользу широкого применения препарата у больных АГ и сопутствующими метаболическими расстройствами.

Гиперактивность СНС, наблюдаемая при ожирении, гипертензии и инсулинорезистентности, может считаться особым показанием к назначению селективных агонистов имидазолиновых рецепторов в качестве патогенетически оправданной антигипертензивной терапии. Сопоставимый эффект рилменидина при сравнении с лизиноприлом был недавно показан у больных с метаболическим синдромом. [45]. В последнем исследовании также сделан вывод о преимуществах применения данного класса препаратов при метаболических нарушениях. Метаболические эффекты другого представителя данного класса препаратов - моксонидина также изучались и были получены позитивные результаты [46].

В настоящем исследовании получены данные о позитивных эффектах рилменидина на сердечно-сосудистое ремоделирование. Что касается уменьшения ГЛЖ, то подобный эффект уже был показан ранее в целом ряде работ и степень регресса ГЛЖ достигала 16% [44] или даже 18,6% [47] в течение 1 года лечения. Моксонидин в этом отношении изучен в меньшей степени. В нашем исследовании наблюдалось уменьшение ИММЛЖ на 9,6% за 26-недельный период, что было существенно больше в сравнении с атенололом. Эти различия отмечены на фоне сопоставимого снижения АД, что может свидетельствовать о наличии у рилменидина негемодинамических антигипертрофических эффектов. Определенным ограничением исследования в плане анализа эффектов терапии на ГЛЖ и толщину КИМ явилась относительно небольшая его продолжительность, так как 1 год терапии считается оптимальным сроком для получения подобной информации [48]. Тем не менее, существенное уменьшение ГЛЖ даже за 6 мес терапии является убедительным свидетельством позитивного влияния препарата на процессы ремоделирования сердца и сосудов, хотя степень этого влияния еще должна быть оценена в более крупных исследованиях.

Наиболее интересными являются данные в отношении динамики толщины комплекса интима-медиа, так как подобные эффекты в литературе не описаны. Наиболее логичным объяснением полученных данных является уменьшение активности симпатической нервной системы в результате приема рилменидина, которая является одним из важнейших стимулов гипертрофии сердца и сосудистой стенки. Не исключается, что различия в сравнении с атенололом могут объясняться участием в развитии ГЛЖ механизмов, опосредованных не только β_1-, но и α_1-рецепторов [49, 50]. Другое объяснение лежит в области взаимодействия гиперинсулинемии, гипертрофии левого желудочка и симпатической гиперактивности [51]. Позитивные метаболические эффекты могли привести и к гораздо большему органопротективному действию препарата.

Выявленные различия в эффекте на функцию эндотелия могут быть объяснены легче. Известно, что β-адреноблокаторы оказывают неблагоприятное действие на состояние эндотелия [52]. Улучшение эндотелийзависимой вазодилfтации на фоне терапии рилменидином может объясняться прямым снижением симпатической стимуляции и позитивными метаболическими изменениями, которые тесно связаны с эндотелиальной функцией. В настоящее время дисфункция эндотелия рассматривается как независимый негативный фактор риска [16], и, соответственно, ее коррекция в процессе терапии может считаться дополнительным аргументом в пользу преимуществ рилменидина в лечении АГ. Более того, недавно выполненный мета-анализ свидетельствует о более высокой сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности на фоне терапии атенололом в сравнении с другими антигипертензивными препаратами, что можно объяснить неблагоприятными эффектами на эндотелиальную функцию [53].

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что центральное ингибирование гиперактивности СНС оказывает благоприятные эффекты на углеводный и липидный обмен. При этом антигипертензивный эффект данной группы препаратов сопоставим с эффектами бета-блокаторов. Более того, рилменидин также улучшает сердечно-сосудистое ремоделирование и может способствовать нормализации функции эндотелия, что говорит о его оранопротективном действии. Все это указывает на необходимость более широкого применения селективного агониста имидазолиновых рецепторов рилменидина в лечении АГ у больных с сопутствующими метаболическими изменениями и признаками сердечно-сосудистого ремоделирования.

Литература

1. Tatti P, Pahor M, Byington RP, Di Mauro P, Guarisco R, Strollo G, Strollo F. Outcome results of the fosinopril versus amlodipine cardiovascular events randomized trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. Diabetes Care 1998; 21:597-603.
2. Lindholm LH, Ibsen T Dahlof B.Devereux RB, Beevers G, de Faire U et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patents with diabetes in the Losartan Intervention For End-point reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. Lancet 2002; 359:1004-1010.
3. Bousquet P, Dontenwill M, Greney H, Feldman J. Imidazoline Receptors in Cardiovascular and Metabolic Diseases. J Cardiovasc Pharmacol 2000; 35, Suppl. 4: 21-25.
4. Krentz AJ, Evans AJ. Selective imidazoline receptors agonists for metabolic syndrome. Lancet 1998; 351: 152-54.
5. Pollare T, Lithell H, Selinus I, Berne C. Sensitivity to insulin during treatment with atenolol and metoprolol: a randomized, double blind study of effects on carbohydrate and lipoprotein metabolism in hypertensive patients. BMJ 1989;.298:1152.-1157.
6. Lithell H, Pollare T, Vessby B. Metabolic effects of pindolol and propranolol in a double-blind cross-over study in hypertensive patients. Blood Press 1992;1:92-101.
7. Reneland R, Alvarez E, Andersson PE, et al. Haenni A, Byberg L, Lithell H. Induction of insulin resistance by beta-blockade but not ACE-inhibition: long-term treatment with atenolol or trandolapril. J Hum Hypertens 2000;14:175-180.
8. Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002; 288: 2981-97.
9. De Luca N, Izzo R, Fontana D, Iovino G, Argenciano l Vecchione C, Trimarco B. Hemodynamic and metabolic effect of rilmenidine in hypertensive patients with metabolic syndrome X. A Double-Blind Parallel Study versus amlodipine. J Hypertens 2000; 18: 10.
10. Koren MJ, Savage DD, Casale PN, Mensah GA, Ganau A, Devereux RB. Changes in left ventricular mass predict risk in essential hypertension. Circulation 1990; 82:III29
11. Levy D, Salomon M, D'Agonistino R, Belanger AJ, Kannel WB. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. Circulation 1994; 90:1786-1793.
12. Mathew J, Sleight P, Lonn E, Johnstone D, Pogue J, Yi Q, Bosch J et al. Reduction of cardiovascular risk by regression of elecrocardiographic markers of left ventricular hypertrophy by the angiotensin enzyme inhibitor, ramipril. Circulation 2001; 104:1615-1621.
13. Muiesan ML, Salvetti M, Rizzoni D, Castellano M, Donato F, Agabity-Rosei E.et al. Association of change in left ventricular mass with prognosis during long-term antihypertensive treatment. J Hypertens 1995;13:1091-1097
14. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni I, Ciucci A, Gattobigio R, Zampi I et al. Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. Circulation 1998; 97: 48-45.
15. Bots ML, Dujk JM, Oren A, Grogge D. Carotid intima-media thickness, arterial stiffness and risk of cardiovascular disease: current evidence. J Hypertens 2002; 20:2317-2326.
16. Perticone F, Cerevalo R, Rujia A, Ventura G, Iacopino S, Scozzafava A. et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. Circulation 2001;104:191-196.
17. Schmieder RE, Martus P, Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension: a meta-analysis of randomized double-blind studies. JAMA 1996; 275:1507-1513.
18. Jennings G, Wong J. Regression of Left ventricular hypertrophy in hypertension: changing patterns with successive meta-analysis. J Hypertens 1998 Supp l; 16:S29-S34.
19. Dahlof B, Pennert K, Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients - A metanalysis of 109 treatment studies. Am J Hypertens 1992;5:95-110.
20. Cruickshank JM, Lewes J, Moore EV, Dodd C. Reversibility of left ventricular hypertrophy by different types of antihypertensive therapy. J Hum Hypertens 1992; 17:85-90.
21. Schmeider RE, Martus P, Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy: analysis of 412 published studies. Am J Hypertens 1994;7:25A.
22. Schmeider RE, Schillaci MP, Klingbeil A, Martus P. Update of Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension (a meta-analysis of all randomized double-blind studies until December 1996) Nephrol Dial Transplant 1998; 13:564-569.
23. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. Circulation 2002;106:2422-2427.
24. Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, Dal Palu C, Leonetti G, Magnani B, Pessina A. The verapamil in hypertension and atherosclerosis study (VHAS): results of the long-term randomized treatment with either verapamil or chlortalidone on carotid intima-media thickness. J Hypertens 1998;16:1667-1676.
25. Pitt B, Byington RP, Rurberg CD, Hunninghake DB, Mancini GB, Miller ME, Riley W. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT investigators. Circulation 2000;102:1503-1310.
26. Koldas L, Ayan F, Ikitimur B. Short term effects of rilmenidine on left ventricular hypertrophy and systolic and diastolic function in patients with essential hypertension. Jpn Heart J 2003;44:693-704.
27. Farsang C, Lengyel M, Borbas S, Zorandi A, Dienes BS; VERITAS Investigators. Value of rilmenidine therapy and its combination with perindopril on blood pressure and left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension (VERITAS). Curr Med Res Opin 2003;19:205-217.
28. 2003 European Society of Hypertension –European Society of cardiology Guidelines for the Management of Arterial Hypertension J Hypertens 2003, 21:1001-1053.
29. O'Brien E, Mee F, Atkins N, O'Mally K. Accuracy of the SpaceLabs 90207 determined by the British Hypertension Society Protocol. J Hypertens 1991; 9:573-574.
30. Seltzer S, Allen W, Herron A. Insulin secretion in response to glycemic stimulus. J Clinical Invest 1967;40:323-335.
31. Friedewald WT, Levy RI, Freidricksen DS. Estimation on the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem 1972; 18:499-502.
32. Devereux RB, Reicheck N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in men. Circulation 1977;55:613-618.
33. Dubois D, Dubois F. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight are known. Arch Intern Med 1916; 17:863-871.
34. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, Reichek N. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. Am J Cardiol 1986; 7:639-650.
35. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of arterial wall: the direct measurement with ultrasound imaging. Circulation 1986;74:1339-1408.
36. Salonen R, Hapenen A, Salonen JM. Measurement of intima-media thickness of common carotid arteries with high resolution B-mode ultrasonography: inter and intraobsever variability. Ultrasound Med Biology 1991;17:225-230.
37. Mercuri M., Devi K. Quantitative ultrasonographic evaluation of the carotid arteries in hypertension. J Cardiovasc Risk 1995;2:27-33.
38. Celermajer DS. Soresen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet 1992; 340:1111-1115
39. Lind L, Hall J, Larsson A, Annuk M, Fellstrom B, Lithell H. Evaluation of endothelium-dependent vasodilatation in the human peripheral circulation. Clin Physiol 2000;20 Suppl.6:440-448.
40. Van Zwieten PA. The Renaissance of centrally acting antihypertensive drugs. J Hypertens 1999; 17 Suppl.3: 15-21.
41. Dallocchio M, Gosse P, Fillastre JP. Rilmenidine, a new antihypertensive agent in the first line treatment of essential hypertension. Presse Med 1991; 20: 1265-71.
42. Luccioni R. Efficacy and acceptability of rilmenidine in 18235 patients over one year. Presse Med, 1995; 124: 1827-64.
43. Scemama M, Fevrier B, Beucler I, Dairou R. Lipid profile and antihypertensive efficacy in hyperlipidemic hypertensive patients: comparison of rilmenidine and captopril. J Cardiovasc Pharacol 1995; 26(Suppl 2)S34-S39.
44. Sadowski Z, Szweld H, Kuch-Wocail,. Kubasik A, Januszewicz W, Krupa-Wojciechowska B.et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients after 1 year of treatment with rilmenidine: a double-blind, randomized, controlled study. J Hyperten 1998;16 Suppl 3:S29-35.
45. Anichkov DA, Shastak NA, Schastnaya OV. Comparison of rilmenidine and lisinopril on ambulatory blood pressure and plasma lipids and glucose levels in hypertensive women with metabolic syndrome. Curr Med Res 2005; 21:113-119.
46. Haenni A, Litchel H. Moxonidine improves insulin sensitivity in insulin resistant hypertensives. J Hypertens 1999; 17 Suppl. 3:S29-35.
47. Farsang C, Lengyel M, Borbas S. Value of rilmenidine therapy and its combination with perindopril on blood pressure and left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension (VERITAS). Current Med Research and Opinion 2003;19:206-217)
48. Devereux RB, Dahlof B. Requirements for an informative trial on left ventricular hypertrophy regression. J Hum Hypertension 1994; 8:735-739.
49. Simpson P. Norepinephrine-stimulated hypertrophy of cultured rat myocardial cells is an adrenergic response. J Clin Invest 1983;72:732-738.
50. Sen S, Tarazi RC. Reversal of the myocardial hypertrophy and influence of the adrenergic system. Am J Physiol 1983;244:H97-H101.
51. Palatini P, Majahalme S, Amerena J, Nesbitt S, Vriz O, Michieletto M, Krause L, Julius S. Determinants of left ventricular structure and mass in young subjects with sympathetic overactivity. The Tecumseh Offspring Study. J Hypertension 2000;18:769-776.
52. Millgard J, Lind L. Divergent effects of different antihypertensive drugs on endothelium-dependent vasodilatation in the human forearm. J Cardiovasc Pharmacol 1998; 32:406-412.
53. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? Lancet 2004; 364:1684-1689.