

Лечение артериальной гипертензии у больных с синдромом обструктивного апноэ во сне – рилменидин против бисопролола

Ю.В. Свирыев, К.Т. Киталаева, Л.С. Коростовцева, Н.Э. Звартау, О.П. Ротарь, Н.К. Меркулова, А.О. Конради, А.Л. Калинин*

ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Федерального Агентства по оказанию высокотехнологичной медицинской помощи» Санкт-Петербург

Резюме

Целью настоящего исследования явилась сравнительная оценка эффективности рилменидина и бисопролола у больных артериальной гипертензией 1–2 степени с синдромом обструктивного апноэ во сне (СОАС). В рамках открытого контролируемого рандомизированного исследования 60 пациентов получали терапию рилменидином 1–2 мг или бисопрололом 5–10 мг в сутки в течение 12 недель. Оценивались показатели суточного мониторинга АД (СМАД) и полисомнографии в динамике.

По данным «офисного» артериального давления (АД) и результатам СМАД в сравниваемых группах наблюдалось достоверное сопоставимое снижение АД. Однако в группе лечения рилменидином чаще наступала нормализация суточного профиля АД, а также в группе больных, получавших рилменидин, отмечено уменьшение индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ). Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что в сравнении с бисопрололом применение рилменидина сопоставимо по антигипертензивной эффективности, но приводит к нормализации суточного профиля АД и снижению хронической гиперактивности СНС. Влияние рилменидина на количественные критерии тяжести СОАС делает его применение наиболее оправданным у такой группы больных.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, синдром обструктивного апноэ во сне, рилменидин, бисопролол.

Treatment of hypertension associated with obstructive sleep apnea syndrome: rilmenidine vs bisoprolol

Yu. V. Sviryaev, K. T. Kitaleeva, Lu. S. Korostovtceva, N. E. Zvartau, O. P. Rotar, N. K. Merkulova, A. O. Konradi, A. L. Kalinkin

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

Resume

The aim of the present study was to compare efficacy of bisoprolol and rilmenidine in patients with 1–2 stage hypertension and obstructive sleep apnea syndrome (OSA). In an open-label controlled randomized study 60 patients received rilmenidine 1–2 mg per day or bisoprolol 5–10 mg per day for 12 weeks. Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) and polysomnography was performed twice initially and at the end of the study.

“Office” blood pressure (BP) and 24-hour BP decreased significantly in both groups. However, in rilmenidine group the normalization of diurnal BP index was more frequently observed as well as decrease of apnea index. The results obtained indicate that rilmenidine is equally effective with bisoprolol as antihypertensive medication, but additionally decrease nighttime BP possibly due to decrease of sympathetic overactivity. Revealed effect on parameters of OSA opens a new sphere of rilmenidine administration in hypertension.

Key words: Obstructive sleep apnea, hypertension, rilmenidine, bisoprolol.

Статья поступила в редакцию: 22.10.07. и принята к печати: 05.12.07.

Введение

Синдром обструктивного апноэ/гипопноэ во сне (СОАС) в настоящее время рассматривается как фактор риска целого ряда сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, а в рекомендациях Объединенного комитета Американской ассоциации кардиологов 2003 года СОАС был выделен как одна из причин вторичной артериальной гипертензии (АГ) [1, 2]. Европейские рекомендации 2007 года [3] не рассматривают данное состояние как самостоятельную причину АГ, но подчеркивают роль нарушений дыхания во время сна в развитии резистентной к терапии АГ.

В целом, подавляющее большинство больных с СОАС имеют АГ, которая характеризуется нарушениями суточного ритма артериального давления (АД) в

виде недостаточного его снижения в ночные часы [4]. Одним из патологических последствий СОАС, которое рассматривается как патогенетическая составляющая АГ у таких пациентов, является повышение активности симпатической нервной системы (СНС). Патогенетическим подходом к лечению АГ у этой категории больных является так называемая СРАР-терапия, которая может быть использована не у всех пациентов, имеет четкие показания и противопоказания и нередко требует назначения антигипертензивных препаратов, несмотря на успешное ее осуществление. За время изучения проблемы СОАС было предложено множество подходов медикаментозной коррекции данного состояния. Принципиально они основывались на нескольких принципах: повышении тонуса мышц-дилататоров

глотки, повышении скорости вентиляции, повышении тонуса вагуса во время сна, уменьшении доли REM-сна и снижении сопротивления дыхательных путей, в том числе за счет снижения поверхностного натяжения эпителия [5–9].

Теоретически медикаментозная терапия АГ у таких пациентов должна включать препараты, уменьшающие симпатическую активность. На современном этапе следует рассматривать два основных уровня фармакологической блокады симпатической активности: центральный и периферический. Уменьшение периферических эффектов СНС путем блокады бета-адренорецепторов имеет ряд ограничений (ХОБЛ, облитерирующие заболевания сосудов нижних конечностей и т. д.) и может сопровождаться неблагоприятными метаболическими эффектами в виде усугубления гипергликемии, повышения риска развития сахарного диабета, дислипидемией [10]. Применение классических антигипертензивных средств центрального действия – α_2 -адреномиметиков также имеет ряд ограничений из-за побочных эффектов (синдром отмены, седативное действие, сухость во рту и т. д.). Открытие в 80-х годах прошлого столетия имидазолиновых рецепторов и создание их селективных агонистов позволили по новому взглянуть на возможности препаратов с центральным механизмом действия и привели к их так называемому «ренессансу». Комплексность устранения последствий гиперактивности СНС, включая положительные изменения в углеводном и липидном обмене [11–13], обосновали современный взгляд на агонисты имидазолиновых рецепторов (АИР) как на препараты выбора у пациентов с признаками гиперактивности СНС и артериальной гипертензией. Больные с СОАС логично также могут войти в список потенциальных кандидатов для активного назначения этого класса препаратов, что ранее практически не изучалось. Однако имеются данные о позитивном влиянии клонидина на индекс апноэ. Кроме этого, применение клонидина используется для профилактики апноэ во время премедикации при общей анестезии [14]. В настоящее время показана сопоставимая эффективность АИР, в частности рилменидина, с такими зарекомендовавшими себя препаратами как гидрохлортиазид [15], каптоприл [16, 17], клонидин [18], эналаприл [19], атенолол [20, 21], нифедипин [22, 23] и метилдопа [24]. Изучение эффективности, безопасности и переносимости терапии рилменидином в монотерапии и комбинации с амлодипином у большой группы амбулаторных больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией, его влияния на качество жизни, а также приверженности больных к лечению проводилось в многоцентровом открытом, титрационном российском исследовании «АЛЪТАИР» (АЛЪбарел: эффективность и переносимость при Артериальной гипертензии). Результаты исследования продемонстрировали высокую эффективность и безопасность применения рилменидина в монотерапии и в комбинации с амлодипином на уровень АД, что сопровождалось позитивными изменениями метаболических показателей и снижением массы тела [25, 26].

Целью нашего исследования являлось сравнительная оценка эффективности рилменидина (Альбарел, ОАО «Фармацевтический завод ЭГИС») и бисопролола у

больных АГ 1–2 степени с СОАС. При этом представляло интерес изучить эффект терапии на показатели суточного ритма АД, в первую очередь ночное АД, а также на выраженность самого синдрома апноэ. Симпатолитический, и соответственно, ваготропный эффект рилменидина, собственно центральные эффекты, способные изменять структуру сна, а также возможность прямого центрального эффекта на моторные нейроны языкоглоточного и возвратного нервов, определила интерес в изучении эффективности АИР у больных АГ с СОАС в плане потенциально возможных изменений степени обструкции дыхательных путей во время сна.

Дизайн и методы исследования

В рандомизированное контролируемое открытое исследование включались мужчины и женщины старше 18 лет с подтвержденным или с впервые установленным диагнозом АГ и СОАС, у которых уровень АД для диастолического АД (АДд) был ≥ 90 мм рт.ст и < 110 мм рт.ст., а для систолического АД (АДс) ≥ 140 мм рт.ст и < 180 мм рт.ст. В исследование не включались больные с тяжелой АГ, с вторичной АГ, с указанием в анамнезе на острое нарушение мозгового кровообращения, ишемическую болезнь сердца; нарушения ритма, требующие приема антиаритмических препаратов, хроническую сердечную недостаточность (НУНА III–IV класс), с непереносимостью бета-блокаторов, выраженными нарушениями периферического кровообращения, с наличием серьезных сопутствующих заболеваний, вероятностью несоблюдения расписания визитов по любой причине; с вероятностью угрозы здоровью (заранее известная невозможность ведения пациента на монотерапии, невозможность проведения периодов «отмывания» и т.д.), с сахарным диабетом, обструктивными заболеваниями легких. Пациенты, получающие СРАР-терапию, также в исследование не включались

Длительность лечения составила 12 недель. Всего предусматривалось 4 визита. На визите V_1 после ознакомления больного с целями и задачами исследования, проводилась оценка соответствия критериям включения/исключения и подписание информированного согласия. При необходимости на 5 дней пациенту отменялась антигипертензивная терапия («период отмыва») (если требовалась постепенная отмена терапии, то «период отмыва» увеличивался до 10–14 дней). На визите V_0 проводилась рандомизация методом конвертов в одну из групп терапии – I группе назначался рилменидин в дозе 1 мг в сутки, II группа получала бисопролол в дозе 5 мг в сутки. На следующем визите V_1 (28 \pm 5 дней) исследователь оценивал общую переносимость препарата, фиксировал возможные побочные явления, проверял соблюдение пациентом режима приема препарата, проводил измерение АД и ЧСС. При необходимости доза увеличивалась до 2 мг рилменидина и 10 мг бисопролола в сутки. Критериями для повышения дозы являлось отсутствие снижения АД до «целевого уровня» (140/90 мм рт.ст.). На визите V_2 (12 недель) оценивалась общая переносимость препаратов, возможные побочные явления, соблюдение пациентом режима приема препаратов, АД и ЧСС.

Измерение АД производилось с точностью до 2 мм рт.ст. в положении сидя, после 5 минут отдыха, трех-

кратно с интервалом в 2–3 минуты. В дальнейшем регистрировалось средние из трех измерений. Суточное мониторирование АД (СМАД) и полисомнографическое исследование, а также оценка суточной экскреции с мочой метаэпинефринов и расчет свободной и конъюгированной фракций методом катионнообменной хроматографии проводились исходно и по окончании лечения [17].

СМАД выполнялось с использованием монитора SL 90207 фирмы “SpaceLabs Medical”, США. Применялся осциллометрический метод измерения АД. Измерения осуществляли каждые 15 минут в дневные часы и каждые 30 минут в ночные. За ночные часы принимался интервал с 23:00 до 7:00 часов. Больные были инструктированы о поведении в момент измерения АД для предупреждения появления артефактов. Валидными считались результаты СМАД продолжительностью не менее 24 часов и долей успешных измерений не менее 75%.

Полисомнографическое исследование выполнялось на скининговой кардиореспираторной системе “Embletta pds.” (Medcare Flaga, США).

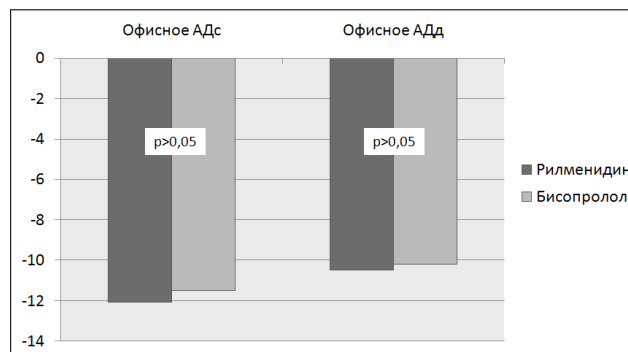
Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с использованием пакета программ SPSS 7.0. Различия между группами оценивались по критерию Манна-Уитней, изменение параметров в динамике по непараметрическому критерию Вилкоксона. Различия считались достоверными при уровне значимости менее 0,05. Данные приведены в виде $M \pm$ стандартное отклонение σ .

В исследование было включено 60 больных, средний возраст $47,2 \pm 13$ лет, длительность АГ $12,1 \pm 6,4$ лет. Сравнительный анализ групп после рандомизации не выявил различий по полу, возрасту, уровню «офисного» АД, индексу массы тела (ИМТ), окружности талии и ИАГ (таблица 1).

Результаты

Все пациенты, включенные в исследование, завершили участие в соответствии с протоколом. К 12 неделе все больные достигли целевого уровня АД по результатам «офисных» измерений. Повышение дозы исследуемых препаратов на визите V_1 потребовалась у 17 (57%) больных основной группы и у 14 (47%) больных, получавших бисопролол. Таким образом, целевого уровня АД на терапии 1 мг рилменидина удалось добиться у 12 (40%) больных, а на 5 мг бисопролола у 15 (50%) больных. Нежелательных явлений, требующих изменений режима терапии, на протяжении всего исследования зарегистри-

Рисунок 1. Динамика «офисного» АД в группах

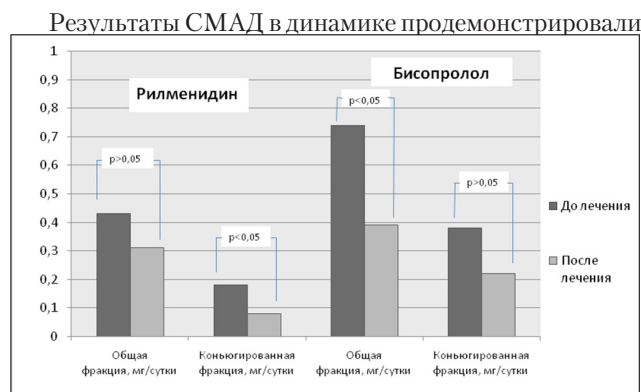


Примечание. уровень значимости указан для различий между группами.

ровано не было. Степень снижения АД по результатам «офисных» измерений представлена на рисунке 1. В среднем в группе больных, получавших рилменидин, АДс снизилось на $12,1 \pm 4,3$ мм рт. ст., а АДд снизилось на $10,5 \pm 3,1$ мм рт.ст., в группе больных, принимавших бисопролол, АД снизилось на $11,4 \pm 3,4$ и $10,1 \pm 3,3$ мм рт.ст. для АДс и АДд, соответственно.

Суточная экскреция с мочой метаэпинефринов на момент включения была несколько выше в группе бисопролола ($0,74 \pm 0,03$ мг/сутки против $0,43 \pm 0,2$ мг/сутки ($p < 0,001$)). В процессе исследования отмечалось снижение суточной экскреции общей фракции метаэпинефринов в группе бисопролола и конъюгированной фракции метаэпинефринов в группе больных, принимавших рилменидин (рис. 2).

Рисунок 2. Динамика суточной экскреции с мочой метаэпинефринов



ИСХОДНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП БОЛЬНЫХ

Таблица 1

	Основная группа, (n=30)	Группа сравнения, (n=30)	p
Пол (мужчины/женщины)	22/8	18/12	$p > 0,05$
Возраст, лет	$57,7 \pm 0,5$	$56,7 \pm 2,7$	$p > 0,05$
Длительность АГ, лет	$11,3 \pm 7,4$	$12,8 \pm 6,9$	$p > 0,05$
Офисное АДс, мм рт.ст.	$152,5 \pm 11,6$	$150,7 \pm 10,1$	$p > 0,05$
Офисное АДд, мм рт.ст.	$96,8 \pm 9$	$94,6 \pm 9,1$	$p > 0,05$
ИМТ, кг/м ²	$32,5 \pm 3,7$	$34,9 \pm 8,1$	$p > 0,05$
Окружность талии, см	$98,3 \pm 12,1$	$97,2 \pm 7,9$	$p > 0,05$
ИАГ	$33,1 \pm 17,3$	$22,4 \pm 18,6$	$p > 0,05$

АДс – систолическое артериальное давление; АДд – диастолическое артериальное давление; ИМТ – индекс массы тела; ИАГ – индекс апноэ/гипноэ

Таблица 2

ДИНАМИКА ПАРАМЕТРОВ СМАД В ГРУППАХ ЛЕЧЕНИЯ РИЛМЕНИДИНОМ И БИСОПРОЛОЛОМ

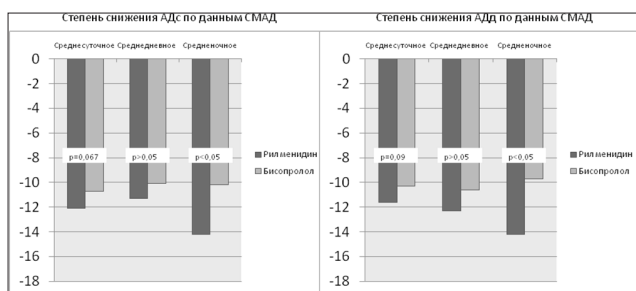
Параметры	Рилменидин			Бисопролол		
	До лечения	После лечения	p	До лечения	После лечения	p
Среднесуточное АДс, мм рт.ст.	140,3±7,9	128,2±6,4	p<0,05	138,4±6,4	127,7±8,2	p<0,01
Среднесуточное АДд, мм рт.ст.	90,1±4,2	78,5±3,2	p<0,01	88,4±3,7	78,1±4,1	p<0,05
Среднее АДс за день, мм рт.ст.	143,1±8,4	131,8±7,1	p<0,05	141,3±7,2	131,2±9,2	p<0,01
Среднее АДд за день, мм рт.ст.	93,6±4,6	81,3±3,6	p<0,01	90,2±4,1	79,6±4,7	p<0,05
Среднее АДс за ночь, мм рт.ст.	138,3±7,1	124,1±4,3	p<0,05	136,2±5,8	126±7,9	p<0,05
Среднее АДд за ночь, мм рт.ст.	88,7±3,8	75,7±4,1	p<0,01	85,8±3,2	76,1±3,9	p<0,05

АДс – систолическое артериальное давление; АДд – диастолическое артериальное давление.

достоверное снижение среднесуточного АДс и АДд, среднего АДс и АДд за день и ночь (табл. 2) в обеих группах. При этом в ночные часы динамика АД была несколько более выражена на фоне терапии рилменидином.

При сравнительном анализе степени снижения АД оказалось, что большего снижения среднесуточного АДс и АДд удалось добиться в группе больных, получавших рилменидин (p=0,067 для АДс и p=0,09 для АДд) за счет снижения среднего ночного АДс и АДд (p<0,05) (рис. 3).

Рисунок 3. Степень снижения уровня АД по данным СМАД в группах лечения.



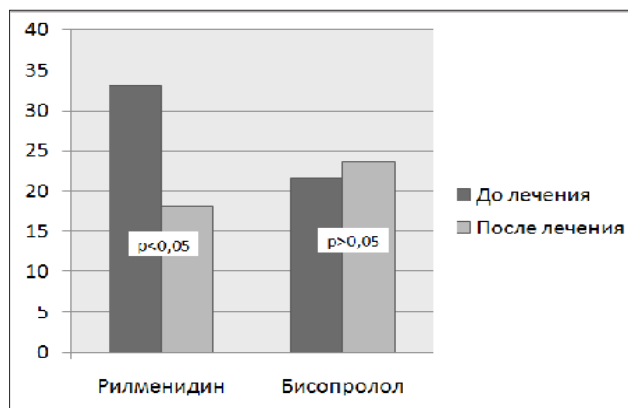
По результатам СМАД у всех пациентов определялось нарушение суточного профиля АДс, или АДд в виде отсутствия ночного снижения АД. В группе бисопролола нормализация величины суточного индекса наблюдалась только у 2 больных, в то же время нормализация суточного индекса у больных, принимавших рилменидин, была зарегистрирована у 10 больных ($\chi^2=6,67$; p<0,01).

Проведенное полисомнографическое исследование продемонстрировало снижение ИАГ во сне в процессе лечения у больных основной группы (33,1±17,3 и 18±12,3; p<0,01) и отсутствие динамики ИАГ в группе сравнения (21,7±15,2 и 23,6±14,9; p>0,05) (рис. 4).

Обсуждение

Проведенное исследование, с одной стороны, является еще одним свидетельством высокой эффективности и хорошей переносимости рилменидина у больных с АГ и сопутствующим ожирением. С другой стороны, в ходе исследования получены принципиально новые данные о влиянии рилменидина на показатель выраженности СОАС – индекс апное/гипопное. Дизайн исследования

Рисунок 4. Динамика индекса апное/гипопное на фоне терапии исследуемыми препаратами.



был предусмотрен таким образом, чтобы провести сравнительную антигипертензивную оценку эффективности АИР с современным, широко используемым селективными β_1 -адреноблокатором бисопрололом фумарат, обладающим более высокой биодоступностью 80 % в сравнении с бисопрололом гидрохлоридом 70% [27]. При этом сопоставимый эффект показан на специфической популяции, – больных АГ с таким активно изучаемым в настоящее время фактором риска АГ и других сердечно-сосудистых осложнений как СОАС. В нашем исследовании в качестве параметров эффективности были выбраны «офисное» АД и параметры СМАД. При этом обнаружено, что в группе, получавшей рилменидин, достигнуто более выраженное снижение АДс и АДд в ночные часы, а у 30% больных достигнута нормализация суточного профиля АД. Наиболее вероятно, что снижение именно ночного АД связано с позитивными изменениями ИАГ в этой группе пациентов. Уменьшение ночных эпизодов гипоксии, по-видимому, приводило к уменьшению активности СНС в ночные часы и более выраженному снижению АД. Это могло быть связано и с ваготропным эффектом препарата.

В доступной литературе мы не встретили исследований применения АИР у больных с СОАС, а также описаний их влияния на показатели тяжести СОАС даже в эксперименте. Опубликованы данные, свидетельствующие о позитивном влиянии на показатели апное клонидина [28], что не подтверждено в других работах [29]. Объяснением выявленного нами влияния

рилменидина на ИАГ может быть дано с учетом трех возможных составляющих. Не исключается, что центральный симпатолитический эффект, сочетающийся с закономерным повышением парасимпатического тонуса, может приводить к уменьшению апноэ. Такое представление, отчасти, подтверждается отсутствием каких-либо значимых изменений в группе пациентов, получавших бета-блокатор, несмотря на сопоставимое снижение АД. Кроме того, не исключено, что уменьшение саливации, которое в определенной мере является побочным эффектом применения АИР, хоть и менее выраженным в сравнении с клонидином, имеет значение в уменьшении обструкции дыхательных путей во время сна. Наконец, экспериментальные данные свидетельствуют о том, что клонидин и рилменидин вызывают изменение структуры сна у крыс в виде уменьшения REM-сна [5, 30], что может приводить к существенному уменьшению количества эпизодов апноэ у ряда больных. Дизайн исследования не дает оснований отдать предпочтение какому-либо из объяснений полученного эффекта и не исключает участие других механизмов. Для подтверждения роли центрального механизма необходимо доказать отсутствие влияний на ИАГ альфа-блокирующих агентов, для оценки структуры сна в динамике необходимо проведение специальных исследований. Еще более спорным механизмом, который может принимать участие в таком действии рилменидина, является повышение тонуса мышц – дилататоров глотки за счет центральной активации мотонейронов, что было описано в некоторых экспериментальных исследованиях [31, 32]. Механизм такого эффекта в настоящее время не установлен. В любом случае, получен статистически значимый эффект, который, бесспорно, является позитивным и может найти широкое клиническое применение в будущем, поскольку лечение таких пациентов представляет собой чрезвычайно сложную задачу, не имеющую однозначного решения в настоящее время.

В представленном исследовании оценивалась суточная экскреция метаэпинефринов с мочой с определением общей, свободной и связанной (конъюгированной) фракций. Известно, что в острых (немедленных) ответах организма на стресс, как правило, изменяется свободная фракция метаэпинефринов, в то же время конъюгированная фракция метаэпинефринов отражает хроническую гиперактивность СНС [33, 34]. Поэтому полученные в нашем исследовании результаты позволяют сделать вывод о том, что применение рилменидина уменьшает именно хроническую активацию СНС. Уменьшение экскреции метанефринов на фоне лечения бисопрололом также является закономерным в случае длительного его применения.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что в сравнении с бисопрололом применение рилменидина сопоставимо по антигипертензивной эффективности, но приводит к нормализации суточного профиля АД и снижению хронической гиперактивности СНС. Более того, проведенное исследование позволяет взглянуть на применение АИР, и в частности рилменидина, с новой точки зрения, как на препарат с дополнительным действием на количественные критерии тяжести СОАС, что делает его применение наиболее оправданным у такой группы больных.

Литература

1. Bonsignore M.R., Marrone O., Insalaco G. et al. The cardiovascular effects of obstructive sleep apnoeas: analysis of pathogenic mechanisms. *Eur Respir J* 1994; 7: 786–805.
2. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, National Heart, Lung, and Blood Institute, National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee: Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. 2003; *Hypertension* 42:1206–1252.
3. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2007; 28:1462–1536.
4. Bouhanick B, Chamontin B. Should pulse pressure and day/night variations in blood pressure be seen as independent risk factors requiring correction or simply as markers to be taken into account when evaluating overall vascular risk? *Diabetes Metab* 2007;33:321–330.
5. Lewis SJ, Jarrott B, Doyle AE. Rapid eye movement sleep and the associated cardiovascular changes during and after continuous 10-day infusion of clonidine in normotensive rats: comparison with lofexidine and S3341. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1987;9:711–718.
6. Malow BA, Edwards J, Marzec M, Sagher O, Fromes G. Effects of vagus nerve stimulation on respiration during sleep: a pilot study. *Neurology*. 2000;55:1450–1454.
7. Chiang CH, Tang YC, Wang SE, Hwang JC. Changes in phrenic, hypoglossal and recurrent laryngeal nerve activities after intravenous infusions of aminophylline in cats. *Eur Respir J*. 1995;8:632–636.
8. Hedrick MS, Ryan ML, Bisgard GE. Recurrent laryngeal nerve activation by alpha 2 adrenergic agonists in goats. *Respir Physio*. 1995;101:129–37.
9. Smith I, Lasserson TJ, Wright J. Drug therapy for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;19: CD003002.
10. Messerli F, Grossman E, Leonetti G. Antihypertensive therapy and new onset diabetes. *J Hypertens* 2004; 22:1845–1847.
11. Huggett RJ, Burns J, Mackintosh AF, Mary DA. Sympathetic neural activation in nondiabetic metabolic syndrome and its further augmentation by hypertension. *Hypertension*. 2004;44:847–852.
12. Esler M, Rumantir M, Wiesner G, Kaye D, Hastings J, Lambert G. Sympathetic nervous system and insulin resistance: from obesity to diabetes. *Am J Hypertens*. 2001;14:304S–309S.
13. Koletsky RJ, Velliquette RA, Ernsberger P. The role of I(1)-imidazoline receptors and alpha(2)-adrenergic receptors in the modulation of glucose and lipid metabolism in the SHROB model of metabolic syndrome X. *Ann N Y Acad Sci*. 2003 Dec;1009:251–61.
14. Pawlik MT, Hansen E, Waldhauser D, Selig C, Kuehnel TS. Clonidine premedication in patients with sleep apnea syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Anesth Analg*. 2005;101(5):1374–80.
15. Fiorentini C., Guillet C., Guazzi M. Multicenter, double-blind study comparing rilmenidine 1 mg and hydrochlorothiazide 25 mg in 244 patients. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1989;82:39–46.
16. Lotti G., Gianrossi R. Moxonidine vs. captopril in minor to intermediate hypertension. Double-blind study of effectiveness and tolerance. *Fortscher Med*. 1993; 111:429–432.
17. Scemama M., Fevrier B., Beucler I., Dairou F. Lipid profile and antihypertensive efficacy in hyperlipidemic hypertensive patients: comparison of rilmenidine and captopril. *J. Cardiovasc Pharmacol*. 1995; 26 (Suppl. 2): S34–S39.
18. 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 Feb 24;61(7):81D–85D.

19. Kupperts H.E., Jager B., Heghes P.R. et al. Placebo-controlled comparison of the efficacy and tolerability of once-daily moxonidine and enalapril in mild-to-moderate essential hypertension. *J. Hypertension* 1997; 15: 93–97.

20. Panfilov V, Morris AD, Donnelly R, Scemama M, Reid JL. The effects of rilmenidine and atenolol on mental stress, dynamic exercise and autonomic function in mild to moderate hypertension. *Br J Clin Pharmacol.* 1995;40:563–569.

21. Dalocchio M., Gosse P., Fillastre J.P. et al. Rilmenidine, a new antihypertensive agent in the first line treatment of essential arterial hypertension. Multicenter double-blind study versus atenolol. *Presse Med.* 1991;20(27):1265–1271. French.

22. Mall G, Greber D, Gharenhbaghi H et al. Effects of nifedipine and moxonidine on cardiac structure in spontaneously hypertensive rats (SHR)-stereological studies on myocytes, capillaries, arteries, and cardiac interstitium. *Basic Res Cardiol.* 1991;86 Suppl 3:33–44.

23. Sadowski Z., Azweld H., Kuch-Wocail D. 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–S35.

24. Van den Buuse M. Pretreatment with quinpirole inhibits the central antihypertensive effects of rilmenidine and alpha-methyl dopa in conscious rats. *Eur J Pharmacol.* 1997;19;322:191–199.

25. Шляхто Е.В., Конради А.О., Свиричев Ю.В. Основные результаты исследования АЛЪТАИР. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006, №1. – С. 21–30.

26. Конради А.О., Свиричев Ю.В. Динамика массы тела, уровней глюкозы и липидов плазмы на фоне приема рилменидина в монотерапии и в комбинации с амлодипином (по результатам исследования АЛЪТАИР). Артериальная гипертензия. – 2006. – Т. 12, №2. – С. 141–144.

27. Issa FG. Effect of clonidine in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis.* 1992;145(2 Pt 1):435–439.

28. Smith IE, Quinnell TG. Pharmacotherapies for obstructive sleep apnoea: where are we now? *Drugs.* 2004;64(13):1385–1399.

29. Koenig-Berard E, Tierney C, Beau B et al. Cardiovascular and central nervous system effects of rilmenidine (S 3341) in rats. *Am J Cardiol* 1988;61:22D–31D.

30. Adachi T, Robinson DM, Miles GB, Funk GD. Noradrenergic modulation of XII motoneuron inspiratory activity does not involve alpha2-receptor inhibition of the I_h current or presynaptic glutamate release. *J Appl Physiol.* 2005;98:1297–1308.

31. Haxhiu MA, Dreshaj IA, Erokwu B, Collins LA, Ernsberger P. Effect of I₁-imidazoline receptor activation on responses of hypoglossal and phrenic nerve to chemical stimulation. *Ann N Y Acad Sci.* 1995;763:445–62.

32. Eisenhofer G, Friberg P, Pacak K et al. Plasma metadrenalines: do they provide useful information about sympatho-adrenal function and catecholamine metabolism? *Clin Sci (Lond).* 1995;88:533–542.

33. Ratge D, Gehrke A, Melzner I, Wisser H. Free and conjugated catecholamines in human plasma during physical exercise. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1986;13:543–553.