

# Динамика массы тела, уровней глюкозы и липидов плазмы на фоне приема рилменидина в монотерапии и в комбинации с амлодипином (по результатам исследования АЛЬТАИР)

А.О. Конради, Ю.В. Свиричев. ФГУ НИИ кардиологии им. В.А.Алмазова Росздрава, Санкт-Петербург.

## Резюме

Целью исследования явилась оценка влияния терапии рилменидином и его комбинации с амлодипином на уровень глюкозы плазмы натощак, массу тела пациентов и показатели липидного обмена в популяции больных исследования АЛЬТАИР. Было выявлено, что терапия рилменидином сопровождается позитивными изменениями со стороны целого ряда метаболических показателей у больных АГ, а именно снижением уровня глюкозы, общего холестерина и триглицеридов, а также способствует снижению массы тела. Основные выводы исследования касаются позитивных метаболических сдвигов у больных с избыточной массой тела и ожирением, а также в подгруппе пациентов с сахарным диабетом. Полученные данные можно считать еще одним важным доводом в пользу того, чтобы считать наличие метаболических изменений показанием к применению агонистов имидазолиновых рецепторов, в первую очередь рилменидина, для лечения АГ в качестве первой линии терапии.

**Ключевые слова:** рилменидин, амлодипин, глюкоза, холестерин.

## Effects of rilmenidine and its combination with amlodipine on body weight, plasma glucose and lipids (according to ALTAIR study)

A.O. Conrady, Y.V. Sviryaev.

Almazov research institute of cardiology, St.Petersburg.

## Resume

The aim of the study was to evaluate effects of rilmenidine and its combination with amlodipine on plasma glucose and lipids as well as body weight in ALTAIR study population. Rilmenidine therapy resulted in several positive metabolic effects: decrease in glucose, total cholesterol and triglyceride levels as well as decrease in body weight. The most prominent metabolic effects were shown for patients with concomitant obesity and in diabetic subpopulation. In conclusion, analysis of ALTAIR data indicates that Imidazoline agonists, in particular rilmenidine, can be considered the first drug choice in patients with metabolic abnormalities.

**Key words:** rilmenidine, amlodipine, plasma glucose, cholesterol.

## Введение

Рекомендации по лечению артериальной гипертензии (АГ) достаточно четко регламентируют выбор препарата в особых категориях пациентов, таких как сопутствующая ИБС, сердечная недостаточность, пожилые лица, и т.д. При этом преимущественные показания к той или иной терапии у лиц с метаболическим синдромом (МС), за исключением явного сахарного диабета, не определены [1]. Вопрос об эффектах различных классов антигипертензивных препаратов на показатели углеводного и липидного обмена, а также массу тела, т.е. основные компоненты МС уже многие десятилетия обсуждается в литературе. Негативные эффекты бета-блокаторов и диуретиков в этом аспекте хорошо известны, но до сих пор отсутствует единое мнение о целесообразно-

сти их назначения больным с избыточной массой тела и высоким риском развития сахарного диабета. Благоприятные эффекты ингибиторов АПФ и антагонистов кальция в плане уменьшения инсулинорезистентности неоднократно документированы, но не считаются доказанными в плане ассоциации с улучшением отдаленного прогноза у больных с инсулинорезистентностью. С точки зрения патогенеза инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, наиболее благоприятные эффекты могут оказывать препараты, уменьшающие гиперактивность симпатической нервной системы (СНС), неизменно присутствующую при МС, а также при АГ, сочетающейся с ожирением [2]. Агонисты имидазолиновых рецепторов зарекомендовали себя как препараты, обладающие способностью снижать активность СНС и способ-

ствовать улучшению показателей углеводного и липидного обмена, в том числе у больных МС. Однако большинство исследований с анализом метаболических эффектов данных препаратов выполнялось на немногочисленных группах.

В исследовании АЛБТАИР, результаты которого в отношении эффективности и переносимости терапии рилменидином у большого числа пациентов были опубликованы ранее [3, 4], одной из дополнительных задач ставилась оценка влияния терапии рилменидином и его комбинации с амлодипином на уровень глюкозы плазмы натощак, массу тела пациентов и показатели липидного обмена, наиболее существенные для лиц с инсулинорезистентностью (уровень ЛПВП и триглицеридов).

### 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. Забор крови на биохимический анализ проводился на визите Д0 и М4. Определялись уровень глюкозы плазмы, общий холестерин, уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и триглицеридов, а также уровень мочевой кислоты.

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 - 54,4±11,3 года. Среди включенных пациентов 277 (40,9%) имели ожирение и еще 280 (41,3%) избыточную массу тела. 197 (29,1%) больных имели гиперлипидемию по данным анамнеза, а 118 (17,2%) повышение уровня общего холестерина по данным обследования на визите Д0. 30 пациентов страдали сахарным диабетом, еще 77 больных имели уровень глюкозы плазмы выше 5,6 ммоль/л на визите Д0. 29 больных с сахарным диабетом на протяжении исследования получали сахароснижающие препараты. Характер терапии и диета не менялись на протяжении исследования.

С учетом выбывших больных, а также недостающих данных о биохимических параметрах в ряде центров окончательно анализу в плане динамики данных биохимического анализа крови было подвергнуто 525 пациентов. Из них 262 больных завершили исследование на монотерапии рилменидином, а 263 – на комбинированной терапии с амлодипином.

Динамика показателей биохимического анализа крови в общей группе приведена в таблице 1. Как видно из представленных данных на фоне лечения отмечено достоверное снижение уровня общего холестерина, триглицеридов, глюкозы плазмы, а также уровня мочевой кислоты.

Таблица 1

### ДИНАМИКА БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ НА ПРОТЯЖЕНИИ ИССЛЕДОВАНИЯ

| Показатель                | Визит Д0   | Визит М4   |
|---------------------------|------------|------------|
| Натрий, ммоль/л           | 140,9±16,6 | 140,0±12,4 |
| Калий, ммоль/л            | 4,6±0,5    | 4,4±0,51   |
| Креатинин                 | 84,9±18,1  | 84,4±19,6  |
| Мочевая кислота, мкмоль/л | 323,6      | 312,0*     |
| О. холестерин, ммоль/л    | 5,74±1,12  | 5,59±1,06* |
| ЛПВП, ммоль/л             | 1,32±0,6   | 1,31±0,56  |
| Триглицериды, ммоль/л     | 1,93±1,17  | 1,82±1,03* |
| Глюкоза, ммоль/л          | 5,23±1,14  | 5,11±0,93* |

\*p<0,05 в сравнении с визитом Д0

445 из анализируемых пациентов имели избыточную массу тела или ожирение. При анализе этой группы пациентов было выявлено, что в этой подгруппе отмечено исходно несколько большие концентрации глюкозы, общего холестерина и триглицеридов, чем в общей группе и достоверно большее снижение уровня этих показателей на фоне терапии (табл. 2).

Таблица 2

### ДИНАМИКА БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ПОДГРУППЕ БОЛЬНЫХ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ (ИМТ БОЛЕЕ 25), N=445

| Показатель                | Визит Д0  | Визит М4   |
|---------------------------|-----------|------------|
| Мочевая кислота, мкмоль/л | 332,0±176 | 320,6±167* |
| О. Холестерин, ммоль/л    | 5,81±1,07 | 5,64±1,02* |
| ЛПВП, ммоль/л             | 1,33±0,64 | 1,31±0,6   |
| Триглицериды, ммоль/л     | 1,99±1,18 | 1,89±1,09* |
| Глюкоза, ммоль/л          | 5,32±0,96 | 5,16±0,94* |

\*p<0,01 в сравнении с визитом Д0

Среди лиц с избыточной массой тела 134 больных имели повышение уровня глюкозы более 5,6 ммоль/л на визите Д0. В этой подгруппе произошло снижение уровня глюкозы с 6,55±1,55 до 5,96±1,25 ммоль/л (p<0,01).

Таблица 3 иллюстрирует динамику биохимических показателей у небольшой подгруппы пациентов, имеющих явный сахарный диабет. Отметим, что даже у пациентов с сахарным диабетом на фоне неизменной сопутствующей терапии произошло снижение уровня глюкозы на 0,9 ммоль (12%) (p<0.001).

Таблица 3

### ДИНАМИКА БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ПОДГРУППЕ БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ (N=25)

| Показатель             | Визит Д0  | Визит М4   |
|------------------------|-----------|------------|
| О. холестерин, ммоль/л | 6,38±1,08 | 6,13±1,09  |
| ЛПВП, ммоль/л          | 1,20±0,35 | 1,19±0,36  |
| Триглицериды, ммоль/л  | 2,21±0,69 | 2,23±0,67  |
| Глюкоза, ммоль/л       | 7,74±2,60 | 6,81±2,08* |

\*p<0,01 в сравнении с визитом Д0

Среди пациентов, имеющих исходно значимую гиперлипидемию (общий холестерин более 6,5 ммоль/л) отмечено его снижение с 7,29±0,72 до 6,67±0,91 ммоль/л при отсутствии достоверной динамики уровня триг-

лицидиров. Динамика показателей липидов была отдельно проанализирована у пациентов, соответствующих биохимическим критериям наличия метаболического синдрома. Соответственно, среди пациентов, имеющих повышение триглицеридов более 1,7 ммоль, их уровень снизился с  $2,65 \pm 1,31$  до  $2,32 \pm 1,08$  ( $p < 0,001$ ,  $n = 260$ ). У больных, имеющих снижение уровня холестерина ЛПВП менее 0,9 у мужчин и 1,0 у женщин его уровень, напротив, повысился с  $0,87 \pm 0,10$  до  $0,92 \pm 0,12$  ( $p < 0,001$ ,  $n = 128$ ), что свидетельствует о благоприятных изменениях показателей липидов, связанных с МС и гиперактивностью СНС.

Среди пациентов, имеющих повышение уровня триглицеридов более 3,0 ммоль/л, их концентрация снизилась с  $4,74 \pm 1,85$  до  $3,13 \pm 1,56$  ( $p < 0,001$ ).

Таблица 4 иллюстрирует динамику оцениваемых показателей среди больных, получавших на протяжении исследования монотерапию рилменидином. В таблице 5 приведен субанализ подгруппы пациентов на комбинированной терапии. Как видно из представленных данных, позитивные метаболические эффекты отмечены в обеих подгруппах. На фоне комбинированной терапии отмечен более выраженный регресс гипертриглицеридемии.

Таблица 4  
ДИНАМИКА БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ  
У БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАВШИХ МОНОТЕРАПИЮ  
РИЛМЕНИДИНОМ (N=263)

| Показатель             | Визит Д0        | Визит М4          |
|------------------------|-----------------|-------------------|
| О. холестерин, ммоль/л | $5,69 \pm 1,16$ | $5,47 \pm 1,09^*$ |
| ЛПВП, ммоль/л          | $1,31 \pm 0,55$ | $1,29 \pm 0,47$   |
| Триглицериды, ммоль/л  | $1,84 \pm 1,11$ | $1,79 \pm 1,16$   |
| Глюкоза, ммоль/л       | $5,08 \pm 0,93$ | $4,99 \pm 0,82^*$ |

\* $p < 0,01$  в сравнении с визитом Д0

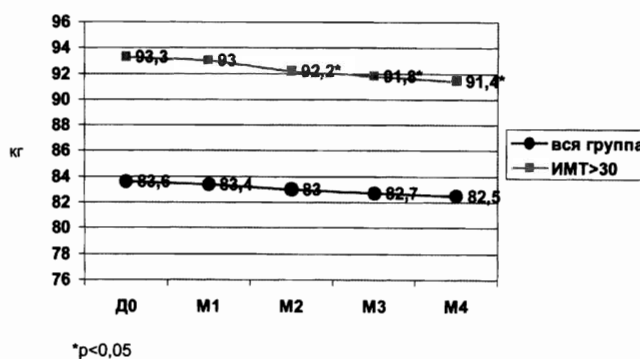
Таблица 5  
ДИНАМИКА БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ  
У БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАВШИХ КОМБИНИРОВАННУЮ  
ТЕРАПИЮ РИЛМЕНИДИНОМ И АМЛОДИПИНОМ (N=262)

| Показатель             | Визит Д0        | Визит М4          |
|------------------------|-----------------|-------------------|
| О. холестерин, ммоль/л | $5,79 \pm 1,06$ | $5,71 \pm 1,03$   |
| ЛПВП, ммоль/л          | $1,33 \pm 0,64$ | $1,34 \pm 0,64$   |
| Триглицериды, ммоль/л  | $2,01 \pm 1,22$ | $1,85 \pm 0,89^*$ |
| Глюкоза, ммоль/л       | $5,38 \pm 1,29$ | $5,23 \pm 1,01^*$ |

\* $p < 0,01$  в сравнении с визитом Д0

На рисунке 1 представлена динамика массы тела пациентов на протяжении исследования. В общей группе имела тенденция к снижению массы тела, но достоверных изменений получено не было. Верхний график иллюстрирует динамику массы тела у лиц с сопутствующим ожирением (ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup>). Как видно из представленных данных, отмечалось достоверное снижение массы тела (в среднем на 1,9 кг за 4 месяца). Отметим, что на протяжении исследования больным не рекомендовалось изменений диеты и сопутствующей терапии. Динамика массы тела не зависела от степени снижения уровня артериального давления. При этом снижение уровня глюкозы коррелировало с уменьшением массы тела ( $r = 0,44$ ,  $p < 0,001$ ).

Рисунок 1. Динамика массы тела на протяжении исследования



### Обсуждение

Исследование АЛБТАИР является одним из самых крупных проектов, посвященных клиническим эффектам рилменидина, и едва ли не самым крупным в области изучения его метаболических эффектов.

Впервые позитивные эффекты агонистов имидазолиновых рецепторов на метаболизм глюкозы были продемонстрированы в экспериментальных исследованиях. В частности, назначение как рилменидина [5], так и моксонидина [6], предотвращало развитие инсулинорезистентности у крыс, находящихся на диете, богатой фруктозой. В последующем уже в клинических исследованиях, но на небольших выборках было показано, что терапия рилменидином в дозе 1-2 мг в сутки в течение 12 недель привела к снижению уровня глюкозы в сравнении с метилдопой [7] у больных ГБ, а также у больных сахарным диабетом [8]. Экспериментальные работы также доказали липид-снижающие эффекты агонистов имидазолиновых рецепторов, включая не только снижение общего холестерина, но и триглицеридов у животных с гиперлипидемией [9]. В ряде исследований уже в клинических условиях [10] было выявлено снижение уровня холестерина уже за 12 недель терапии рилменидином, но опять же в малых группах (55 пациентов).

Позитивные метаболические эффекты рилменидина были также продемонстрированы в рандомизированных клинических исследованиях – при сравнении с амлодипином и каптоприлом – препаратами, традиционно считающимися оптимальными у больных с метаболическими нарушениями [11-12]. Недавно было опубликовано исследование, выполненное на пациентах с метаболическим синдромом [13], в котором показаны позитивные эффекты рилменидина в сравнении с лизиноприлом. Кроме этого, по собственным данным, полученным ранее, лечение рилменидином в течение 26 недель сопровождалось уменьшением уровня глюкозы, и площади под кривой глюкозы и инсулина в сравнении с ателололом, что привело к уменьшению индекса инсулинорезистентности [14]. При этом все обсуждаемые выше исследования включали от 30 до 150 пациентов, что существенно меньше в сравнении с исследованием АЛБТАИР. Несмотря на открытый дизайн, большой объем выборки и высокая достоверность полученных данных делают полученные выводы в данном проекте достаточно аргументированными.

Отметим, что группы монотерапии и комбинированной терапии существенно не различались по динамике

биохимических параметров, что может свидетельствовать о ведущей роли именно приема рилменидина в наблюдающихся изменениях. Сочетание с амлодипином, который является метаболически нейтральным, не вносит существенного вклада в изменение метаболизма глюкозы и липидов.

Важным клиническим результатом исследования является снижение массы тела на фоне терапии. Подобные эффекты впервые документированы в столь большой выборке пациентов. Безусловно, наиболее логичным объяснением этого эффекта может выступать подавление гиперактивности СНС и уменьшение тормозящего липолиз действия гиперинсулинемии.

Помимо этого, могут быть предложены и другие патогенетические объяснения эффекта препарата на массу тела. Известно, что поддержание антигипертензивного эффекта рилменидина связано не только с центральными эффектами, но и прямой стимуляцией почечных имидазолиновых рецепторов [15]. Натрийуретический эффект, не исключается, может также вносить вклад в динамику массы тела, по крайней мере, на начальном этапе лечения. Наконец, не исключается и прямое тормозящее аппетит действие данной группы препаратов. В частности, недавно было показано увеличение уровня адипонектина, важнейшего фактора инсулинорезистентности, на фоне терапии рилменидином [16].

### Заключение

Таким образом, исследование АЛЪТАИР показало, что терапия рилменидином сопровождается позитивными изменениями со стороны целого ряда метаболических показателей у больных АГ, а также способствует снижению массы тела. Основные выводы исследования касаются позитивных метаболических сдвигов у больных с избыточной массой тела и ожирением, а также в подгруппе пациентов с сахарным диабетом. Именно эти состояния сопровождаются существенной активацией СНС, которая играет важнейшую роль в патогенезе гипергликемии и дислипидемии, поэтому наблюдающееся снижение уровня глюкозы, триглицеридов является закономерным. Полученные данные можно считать еще одним важным доводом в пользу того, чтобы считать наличие метаболических изменений показанием к применению агонистов имидазолиновых рецепторов, в первую очередь рилменидина, для лечения АГ в качестве первой линии терапии.

### Литература

1. Kahn R., Buse J, Ferrannini E, Stern M. *The Metabolic Syndrome: Time for a Critical Appraisal*. Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28:2289-2304.
2. Tuck M. Obesity, the sympathetic nervous system, and essential hypertension. *Hypertension* 1992; 19:167-177.
3. Шляхто Е.В., Конради А.О., Свиричев Ю.В. Основные результаты исследования АЛЪТАИР. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006; 5:21-30.
4. Шляхто Е.В., Конради А.О. Переносимость терапии рилменидином и его сочетания с амлодипином у больных гипертонической болезнью. (По данным исследования АЛЪТАИР). - Артериальная гипертензия 2006;12:
5. Penicaud L, Berthault MF, Morin J, Dubar M, Ktorza A, Ferre P. Rilmendine normalizes fructose-induced insulin resistance and hypertension in rats. *J Hypertens Suppl.* 1998;16:S45-S49.
6. Rosen P, Ohly P, Gleichmann H. Experimental benefit of moxonidine on glucose metabolism and insulin secretion in the fructose-fed rat. *J Hypertens* 1997; 15 Suppl. 1: S31-8
7. UK Working Party on rilmendine, Rilmendine in mild to moderate essential hypertension: a double-blind multicenter comparison with methyldopa in 157 patients. *Curr Ther Res* 1990; 47:194-211.
8. Pillion G, Fevrier B, Codis P, Schutz D. Long-term control of blood pressure by rilmendine in high-risk populations. *Am J Cardiol* 1994;74:58A-65A.
9. Velliquette RA, Kossover R, Previs SP et al. Lipid-lowering actions of imidazoline antihypertensive agents in metabolic syndrome X. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2006;372: 300-312
10. Kawecka-Jaszcz, Czarnecka D. Rilmendine – its antihypertensive efficacy, safety and impact on quality of life in perimenopausal women with mild to moderate essential hypertension. *Blood Pressure.* 2006; 15: 51-58.
11. Scemama M, Fevrier B, Beucler I, Dairou R. Lipid profile and antihypertensive efficacy in hyperlipidemic hypertensive patients: comparison of rilmendine and captopril. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 26(Suppl 2):S34-S39.
12. De Luca N, Izzo R, Fontana D, Iovino G, Argenciano I, Vecchione C, Trimarco B. Hemodynamic and metabolic effect of rilmendine in hypertensive patients with metabolic syndrome X. A Double-Blind Parallel Study versus amlodipine. *J Hypertens* 2000; 18: 10.
13. Anichkov DA, Shastak NA, Schastnaya OV. Comparison of rilmendine 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.
14. Konrady AO, Kasherininov YR, Shavarov AA et al. EK How can we block sympathetic overactivity? Effects of rilmendine and atenolol in overweight hypertensive patients. *Journal of Human Hypertension* 2006: 1-9.
15. Kline RL, Cechetto DF. Renal effects of rilmendine in anesthetized rats: importance of renal nerves. *J Pharmacol Exp Ther.* 1993;266:1556-1562.
16. Nowak L, Adamczak M, Wiecek A. Blockade of sympathetic nervous system activity by rilmendine increases plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens.* 2005;18:1470-1475.