

## Возможности использования рилменидина для фармакотерапевтической коррекции эндотелиальной дисфункции у женщин с артериальной гипертензией, сахарным диабетом 2 типа и висцеральным ожирением

Е.В. Елисеева, О.В. Гайдарова, О.В. Борушнова, Л.А. Шапкина, А.М. Морозова

ГОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет Росздрава». Владивосток, Россия

## Rilmenidine therapy potential in pharmaceutical correction of endothelial dysfunction among women with arterial hypertension, Type 2 diabetes mellitus, and visceral obesity

E.V. Eliseeva, O.V. Gaydarova, O.V. Borushnova, L.A. Shapkina, A.M. Morozova

Vladivostok State Medical University, State Federal Agency for Health and Social Development. Vladivostok, Russia

---

**Цель.** Оценить эффективность селективного агониста  $I_1$ -имидазолиновых рецепторов рилменидина у женщин с артериальной гипертензией (АГ) I степени (ст.), сахарным диабетом 2 типа (СД-2) и висцеральным ожирением (ВО) с учетом антигипертензивного действия и динамики биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции (ЭД).

**Материал и методы.** Обследованы и пролечены 27 женщин, страдающих СД-2, АГ I ст. и ВО, не получавших предшествующей регулярной антигипертензивной терапии. Средний возраст пациенток  $52,0 \pm 5,50$  лет, средняя длительность СД-2 —  $3,23 \pm 1,0$  лет, АГ —  $5,93 \pm 2,28$  лет, ВО —  $13,53 \pm 3,75$  лет. Методы исследования: антропометрия, суточное мониторирование артериального давления (АД), определение в крови эндотелина (ЭТ-1), стабильных метаболитов NO (NO<sub>on</sub>), глюкозы крови натощак и постпрандиально, процентное содержание гликированного гемоглобина.

**Результаты.** Прием рилменидина в дозе 1 мг/сут. сопровождался достижением целевого уровня АД у 77,8% больных, снижением среднесуточного, дневного и ночного систолического АД (САД) на 10,6%, 12,1% и 7% соответственно ( $p < 0,001$ ); регрессом «показателей нагрузки». На фоне терапии рилменидином наблюдалось достоверное повышение суточного индекса САД на 3,29 мм рт.ст. ( $p < 0,001$ ); увеличение числа лиц с нормальным суточным ритмом («dipper») с 49,3% до 74,2%; достоверное снижение ЧСС с  $85,24 \pm 4,78$  уд/мин до  $72,32 \pm 4,24$  уд/мин. ( $p < 0,05$ ). Лечение рилменидином и аторвастатином сопровождалось уменьшением показателей общего холестерина на 27% ( $p < 0,05$ ), липопротеидов низкой плотности на 36% ( $p < 0,01$ ) и триглицеридов — на 24% ( $p < 0,05$ ). Снижению АД и благоприятным изменениям в липидном спектре сопутствовали уменьшение активности ЭТ-1 на 50% ( $p < 0,05$ ), увеличение концентрации NO<sub>on</sub> на 9,7% ( $p < 0,05$ ). За период наблюдения не отмечено отрицательного влияния рилменидина на состояние углеводного обмена.

**Заключение.** Полученные результаты могут быть использованы для дополнительного обоснования использования рилменидина с целью коррекции АГ у пациенток с СД-2 и ВО.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия, висцеральное ожирение, эндотелиальная дисфункция, рилменидин.

**Aim.** To assess the effectiveness of a selective  $I_1$  imidazoline receptor agonist, rilmenidine, in women with Stage I arterial hypertension (AH), Type 2 diabetes mellitus (DM-2), and visceral obesity (VO), taking into account antihypertensive effects and dynamics of endothelial dysfunction (ED) biochemical markers.

**Material and methods.** In total, 27 women with DM-2, Stage I AH, and VO, not receiving any regular antihypertensive treatment before, were examined. Mean participants' age was  $52,0 \pm 5,5$  years, mean duration of DM-2,

АН, and VO -  $3,23 \pm 1,0$ ,  $5,93 \pm 2,28$ , and  $13,53 \pm 3,75$  years, respectively. Anthropometry, 24-hour blood pressure monitoring (BPM), measurement of endothelin-1 (ET-1), stable NO metabolites (NON), fasting and postprandial glucose, as well as glycated hemoglobin (%) levels were performed.

**Results.** Rilmenidine therapy (1 mg/d) was associated with target BP level achievement in 77,8% of the patients, decrease in mean 24-hour, daytime and nighttime systolic BP (SBP) by 10,6%, 12,1% and 7%, respectively ( $p < 0,001$ ), and regression of "load" parameters. Circadian SBP index significantly increased (by 3,29 mm Hg;  $p < 0,001$ ), the percentage of patients with normal circadian rhythm («dippers») increased from 49,3% to 74,2%. Heart rate was significantly reduced, from  $85,24 \pm 4,78$  to  $72,32 \pm 4,24$  bpm ( $p < 0,05$ ). Rilmenidine and atorvastatin therapy was associated with reduction in the levels of total cholesterol (by 27%;  $p < 0,05$ ), low-density lipoprotein cholesterol (by 36%;  $p < 0,01$ ), and triglycerides (by 24%;  $p < 0,05$ ). BP decrease and lipid profile improvement were accompanied by decreased ET-1 activity (by 50%;  $p < 0,05$ ) and increased NON concentration (by 9,7%;  $p < 0,05$ ). No negative effects on carbohydrate metabolism were registered during the follow-up period.

**Conclusion.** The results obtained could be used as an additional argument supporting rilmenidine therapy for AN management in women with DM-2 and VO.

**Key words:** Type 2 diabetes mellitus, arterial hypertension, visceral obesity, endothelial dysfunction, rilmenidine.

Неуклонный рост числа пациентов, страдающих артериальной гипертензией (АГ), обуславливает необходимость дальнейшего изучения патогенетических механизмов повышения артериального давления (АД) и поиска эффективных способов их медикаментозной коррекции. Особое значение эта проблема приобретает в группах с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, к которым относятся лица с АГ, сахарным диабетом 2 типа (СД-2) и висцеральным ожирением (ВО). Каждое из перечисленных состояний входит в число независимых факторов риска фатальных и нефатальных кардиоваскулярных катастроф [1,2].

Согласно современным представлениям, повышение АД, нарушение углеводного обмена и ВО патогенетически взаимосвязаны и являются следствием инсулинорезистентности (ИР) и компенсаторной гиперинсулинемии (ГИ) [3-6]. Известно несколько механизмов формирования АГ при ГИ: активация симпатической нервной системы (СНС); повышение реабсорбции натрия и воды в проксимальных канальцах почек, что способствует развитию гиперволемии; повышение содержания внутриклеточного натрия и кальция, что сопровождается увеличением чувствительности сосудистой стенки к прессорным факторам; активация митоген-активированной протеинкиназы, стимулирующей факторы роста, в результате чего увеличивается пролиферация гладкомышечных (ГМК) и эндотелиальных клеток стенок сосудов, утолщается сосудистая стенка, и увеличивается общее периферическое сопротивление [3-6].

В настоящее время активно изучается один из дополнительных механизмов патогенетической взаимосвязи между АГ, СД-2 и ВО — эндотелиальная дисфункция (ЭД). У данной категории лиц отмечается снижение реакции на вазодилатационное и усиление на вазоконстрикторное воздействие, что связано с уменьшением синтеза и увеличением распада оксида азота (NO) [3,7-11]. NO, снижая концентрации в цитоплазме ионов каль-

ция, вызывает расслабление гладких мышц сосудов, что приводит к вазодилатации [8], тормозит агрегацию и адгезию тромбоцитов [5,8,12-14]. NO предупреждает структурные изменения, блокируя пролиферацию ГМК, замедляет образование неоинтимы и гипертрофию сосудистой стенки [8,12,13,15]. Под действием ГИ происходит стимуляция выработки вазоконстрикторов, самым мощным из которых является эндотелин-1 (ЭТ-1) [4,5,8,10]; по силе сосудосуживающего эффекта он в 30 раз превосходит ангиотензин II [16]. У пациентов с СД наблюдается превышение нормальной концентрации ЭТ-1 почти в 3 раза [16].

В условиях длительной гипергликемии происходит неферментативное гликозилирование структурных белков в субэндотелиальном пространстве, активация свободнорадикальных процессов с увеличением продукции супероксиданионов, вызывающих деградацию NO [4,8,13,17-19].

На фоне ИР изменяются физико-химические свойства, состав и функциональная активность липопротеидных (ЛП) частиц. В липопротеидах низкой плотности (ЛНП) повышается содержание белка и уменьшается количество эфиров холестерина (ХС). Это приводит к образованию более мелких и плотных ЛНП, обладающих высокой степенью атерогенности [13,20-22].

Гипергликемия существенно влияет на биологическую активность ЛП. Гликозилирование ЛНП нарушает их взаимодействия с аполипопротеиновыми (апо)-В-, Е-рецепторами клетки и замедляет катаболизм. В результате формируется гиперлиппротеидемия и гиперхолестеринемия. Гликозилирование липопротеидов высокой плотности (ЛВП) напротив ускоряет их катаболизм с развитием гипо- $\alpha$ -липопротеидемии [5,13,20,21].

Гликозилирование приводит к образованию супероксидных и гидроксильных радикалов, стимулирующих окисление ЛНП. Перекисно-модифицированные ЛНП обладают атерогенным и прямым цитотоксическим действием. Вызывая повреждение

эндотелия, они: стимулируют адгезию моноцитов на его поверхности; взаимодействуют с факторами свертывания, активизируя экспрессию тромбопластина и ингибитора активации плазминогена; угнетают продукцию вазодилаторов и усиливают синтез вазоконстрикторов. Поглощаясь фибробластами и макрофагами в субэндотелиальном пространстве, они приобретают свойства «пенистых клеток». Макрофаги выделяют провоспалительные и биологически активные соединения, включая хемокины, митогены и факторы роста, которые стимулируют миграцию из меди и интиму ГМК и фибробластов, их пролиферацию, репликацию и синтез соединительной ткани [8,17,18,21,23].

При АГ нарастает механическое давление на стенки сосудов. Вследствие этого нарушается архитектура эндотелиальных клеток, повышается их проницаемость для альбумина, происходит сосудистое ремоделирование, возрастает продукция внеклеточного матрикса, пролиферация и миграция ГМК. Происходит стимуляция синтеза суживающего ЭТ-1 [18,24,25].

Результатом этих процессов является дефицит NO и как следствие нарушение инициируемых им реакций, т.е. формируется эндотелиальная дисфункция (ЭД).

В качестве биохимических маркеров эндотелий-зависимых механизмов регуляции сосудистого тонуса в настоящее время принято рассматривать ЭТ-1 и стабильные метаболиты NO (NOn) [5,25,26].

В связи с вышеизложенным, при выборе антигипертензивного препарата у больных АГ, СД-2 с ВО необходимо учитывать выраженность антигипертензивного эффекта, влияние на состояние углеводного обмена и возможность фармакокоррекции эндотелий-зависимых путей регуляции сосудистого тонуса. Принимая во внимание наличие симпатикотонии у данной категории пациентов, представляется обоснованным использование агонистов I<sub>1</sub>-имидазолиновых рецепторов, блокирующих центральные механизмы активации СНС.

Целью настоящего исследования являлась фармакотерапевтическая оценка эффективности селективного агониста I<sub>1</sub>-имидазолиновых рецепторов рилменидина у женщин больных АГ I степени (ст.), СД-2 с ВО с учетом выраженности антигипертензивного воздействия и динамики биохимических маркеров ЭД.

## Материал и методы

Проведены обследование и лечение 27 женщин, страдающих СД-2, АГ I ст. согласно ВОЗ/МОАГ, 1999 и ВО, не получавших предшествующей регулярной антигипертензивной терапии. Средний возраст пациенток составил 52,0±5,50 лет, средняя длительность СД-2 — 3,23±1,0 лет, АГ — 5,93±2,28 лет, ВО — 13,53±3,75 лет. Критериями диагностики АГ служили величина АД по данным повторных измерений ≥ 140/90 мм рт.ст. и отсут-

ствие клинических, лабораторных и инструментальных признаков симптоматических АГ.

Критериями исключения из исследования являлись: кризовое течение АГ, АД > 160/100 мм рт.ст., ишемическая болезнь сердца (ИБС), сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточность, нарушение атриовентрикулярной проводимости, острое нарушение мозгового кровообращения и острый инфаркт миокарда, перенесенные в течение последних 6 месяцев, диабетическая нефропатия IV-V ст., почечная и печеночная недостаточность, анемия различного генеза. Из исследования также были исключены пациентки, имеющие возможные причины симптоматического повышения АД и злоупотребляющие алкоголем.

Все больные получали комбинированную сахароснижающую терапию, в состав которой обязательно входили препараты из группы бигуанидов в дозе 1,5–2 г/сут. С гипополипидемической целью назначался аторвастатин (20 мг/сут.). Коррекция лечения не проводилась в течение всего периода наблюдения. Средний уровень гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) составил 7,87±1,45%, общего ХС (ОХС) — 5,79±0,60 ммоль/л, триглицеридов (ТГ) — 2,13±0,20 ммоль/л.

Все включенные в исследование женщины имели избыточную массу тела (МТ). Средний показатель индекса МТ (ИМТ) — 34,5±3,50 кг/м<sup>2</sup>, средняя окружность талии (ОТ) — 101,5±9,50 см.

Антигипертензивный эффект лечения оценивали по результатам суточного мониторирования АД (СМАД), которое выполняли исходно и через 6 месяцев терапии с помощью неинвазивной портативной системы Cardio Tens 01 “Meditech” (Венгрия). Монитор устанавливали между 9 и 10 ч, регистрацию АД производили с интервалом 15 мин. днем и 30 мин. во время сна. Периоды бодрствования и сна определяли индивидуально. Мониторирование длилось 24–26 часов. Оценивали следующие показатели: усредненные значения систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) за 3 временных периода: 24 ч — САД<sub>24</sub>, ДАД<sub>24</sub>, день — САД<sub>д</sub>, ДАД<sub>д</sub> и ночь — САД<sub>н</sub>, ДАД<sub>н</sub>; «нагрузка давлением» по индексу времени (ИВ) как процент величин АД выше пороговых значений: >140/90 мм рт.ст. для дня и >120/80 мм рт.ст. для ночи; вариабельность АД (ВАР) как стандартное отклонение от средней величины (день, ночь); о выраженности суточного ритма (СР) АД судили по степени ночного снижения (СНС) САД (%), рассчитанной по разнице между средними величинами САД за день и ночь, отнесенной к средним дневным величинам САД. На нормальный СР указывали значения СНС САД = 10–20%. При СНС САД <10% пациентов классифицировали как «non-dippers» (имеющие недостаточное снижение ночного САД), при СНС САД <0% — как «night-peakers» (устойчивое повышение АД в ночные часы) [27]. Критерием эффективности антигипертензивной терапии по данным СМАД являлось снижение среднесуточного ДАД ≥ 5 мм рт.ст. от исходного, а в качестве целевого принимали уровни 130/80 мм рт.ст. для дневных и 125/75 мм рт.ст. для ночных часов [27].

Концентрацию глюкозы крови натощак и постпрандиально исследовали глюкозооксидационным методом; процентное содержание HbA<sub>1c</sub> определяли с использованием жидкостной высокоэффективной хроматографии.

Уровень ЭТ-1 в плазме крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием набора

Таблица 1

Динамика показателей СМАД у пациенток с АГ I ст., ВО и стажем СД-2 до 5 лет на фоне лечения рилменидином ( $M \pm m$ )

| Показатель                           | Значение АД  |               | p      |
|--------------------------------------|--------------|---------------|--------|
|                                      | Исходно      | После лечения |        |
| САД <sub>24</sub> , мм рт.ст.        | 141,01±2,68  | 126,13±1,81   | <0,001 |
| САД <sub>д</sub> , мм рт.ст.         | 143,76±2,18  | 126,34±2,08   | <0,001 |
| САД <sub>н</sub> , мм рт.ст.         | 135,35±2,34  | 125,84±2,16   | <0,001 |
| ДАД <sub>24</sub> , мм рт.ст.        | 79,89±3,05   | 71,32±2,1     | <0,02  |
| ДАД <sub>д</sub> , мм рт.ст.         | 83,26±2,78   | 75,47±2,47    | <0,02  |
| ДАД <sub>н</sub> , мм рт.ст.         | 74,13±2,62   | 69,42±2,54    | >0,05  |
| ИБ САД <sub>24</sub> , %             | 68,14±5,13   | 39,14±3,82    | <0,001 |
| ИП САД <sub>24</sub> , мм рт.ст. • ч | 292,44±27,05 | 189,32±22,54  | <0,001 |
| ИБ САД <sub>д</sub> , %              | 59,35±4,37   | 36,48±3,65    | <0,001 |
| ИП САД <sub>д</sub> , мм рт.ст. • ч  | 217,76±25,02 | 166,56±24,21  | <0,001 |
| ИБ САД <sub>н</sub> , %              | 80,23±4,85   | 43,37±4,57    | <0,001 |
| ИП САД <sub>н</sub> , мм рт.ст. • ч  | 369,95±28,01 | 212,38±26,74  | <0,001 |
| ИБ ДАД <sub>24</sub> , %             | 31,20±6,69   | 27,9±4,95     | >0,05  |
| ИП ДАД <sub>24</sub> , мм рт.ст. • ч | 80,17±7,13   | 58,48±5,2     | <0,02  |
| ИБ ДАД <sub>д</sub> , %              | 31,36±6,93   | 26,87±5,32    | >0,05  |
| ИП ДАД <sub>д</sub> , мм рт.ст. • ч  | 87,70±7,59   | 56,39±6,53    | <0,001 |
| ИБ ДАД <sub>н</sub> , %              | 30,86±4,28   | 28,47±3,48    | >0,05  |
| ИП ДАД <sub>н</sub> , мм рт.ст. • ч  | 71,16±6,49   | 60,56±5,96    | >0,05  |
| ВАР САД <sub>д</sub> , мм рт.ст.     | 17,58±1,98   | 12,15±1,62    | <0,05  |
| ВАР ДАД <sub>д</sub> , мм рт.ст.     | 10,34±1,69   | 9,23±1,55     | >0,05  |
| ВАР САД <sub>н</sub> , мм рт.ст.     | 16,54±1,82   | 12,02±1,68    | <0,05  |
| ВАР ДАД <sub>н</sub> , мм рт.ст.     | 10,69±1,72   | 9,54±1,67     | >0,05  |
| СИ САД, %                            | 8,45±0,42    | 11,74±0,28    | <0,01  |
| СИ ДАД, %                            | 14,42±0,84   | 15,02±0,73    | >0,05  |

Примечание: ИП — индекс площади; p — достоверность различий по сравнению с исходными данными.

реактива Endothelin (1-21) производства фирмы “Biomedica Gruppe” (Австрия). Оценка содержания метаболитов NO в сыворотке крови проводилась колориметрическим методом с помощью реактива Грейса.

Исследование являлось открытым, последовательным с титрованием дозы. После проведения предусмотренного протоколом обследования всем пациенткам назначался рилменидин (Альбарел, ЭГИС ОАО, Венгрия). Стартовая доза составляла 1 мг/сут. однократно, при недостаточном антигипертензивном эффекте дозу препарата увеличивали до 2 мг/сут.

Для статистического анализа результатов исследования использовали пакет прикладных программ Statistica 6.0 фирмы StatSoft Inc. (США). Обработку полученных данных проводили методом вариационной статистики с вычислением средней арифметической величины и среднеквадратического отклонения. Оценку значимости различий двух независимых и зависимых совокупностей выполняли с помощью критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Исследование завершили все 27 больных АГ I ст., СД-2 с ВО. На фоне 6-месячной терапии рилменидином нежелательных побочных эффектов, связанных с назначением препарата, не зарегистрировано.

Динамика показателей СМ на фоне 6-месячной терапии представлена в таблице 1 и свидетельствует о высокой эффективности рилменидина. Прием

препарата в дозе 1 мг/сут. сопровождался достижением целевого уровня АД у 77,8% больных.

На фоне приема рилменидина установлено достоверное снижение САД<sub>24</sub>, САД<sub>д</sub>, САД<sub>н</sub> на 10,6%, 12,1% и 7% соответственно ( $p < 0,001$ ). Данные изменения сопровождались достоверным регрессом «показателей нагрузки», о чем, в частности, свидетельствует динамика среднесуточного ИВ САД, который уменьшился на 42,6% по сравнению с исходным значением ( $p < 0,001$ ).

В ходе исследования у пациенток с АГ I ст., СД-2 и ВО ВАР САД<sub>д</sub> снизилась на 5,43 мм рт.ст., а САД<sub>н</sub> — на 4,52 мм рт.ст. ( $p < 0,05$ ).

Терапия сопровождалась достоверным снижением частоты сердечных сокращений (ЧСС) с  $85,24 \pm 4,78$  уд/мин. до  $72,32 \pm 4,24$  уд/мин. ( $p < 0,05$ ).

Полученные результаты свидетельствуют, что проводимое лечение сопровождалось достоверным повышением суточного индекса (СИ) САД на 3,29 мм рт.ст. ( $p < 0,01$ ). У пациенток с исходно нормальным значением СИ САД на фоне терапии рилменидином отмечено сохранение достаточного уровня АД в ночное время. Указанные изменения сопровождались ростом числа лиц с нормальным суточным ритмом («dipper») с 49,3% до 74,2%.

Многофакторная терапия рилменидином и аторвастатином дала хороший гипополипидемический эффект. Показатели ОХС снизились на 27% с

5,79±0,60 ммоль/л до 4,23±0,38 ммоль/л ( $p<0,05$ ); ЛНП на 36% — с 3,05±0,27 ммоль/л до 1,95±0,32 ммоль/л ( $p<0,01$ ); ТГ на 24% — с 2,13±0,20 ммоль/л до 1,59±0,18 ммоль/л ( $p<0,05$ ), что сопровождалось достоверным регрессом коэффициента атерогенности на 33,7% ( $p<0,05$ ).

Учитывая отсутствие установленных четких биохимических норм и диагностических критериев нарушения функции эндотелия, содержание ЭТ-1 и NOп исследовали в сравнительном аспекте. Контрольную группу (КГ) составили 15 женщин соответствующего возраста, у которых при повторных измерениях АД по методу Короткова показатели АД не превышали 140/90 мм рт.ст., а при клинко-лабораторных и инструментальных методах обследования не было выявлено признаков нарушения углеводного обмена и наличия других компонентов метаболического синдрома. Отсутствие приема каких-либо лекарственных средств являлось необходимым условием включения в данную группу.

При исследовании оксидно-восстановительной функции эндотелия установлено достоверное снижение уровня NOп в сыворотке крови пациенток с СД-2, ВО и АГ I ст. — 19,02±0,53 мкмоль/л по сравнению с КГ — 23,57±0,12 мкмоль/л ( $p<0,01$ ). Дефицит NOп у больных АГ I ст., СД-2 с ВО сочетался с достоверно более высоким содержанием ЭТ-1 — 2,13±0,44 фмоль/л по сравнению с аналогичным показателем у женщин КГ — 0,89±0,32 фмоль/л ( $p<0,01$ ).

Снижение АД и благоприятные изменения в липидном спектре на фоне применения рилменидина сопровождалось уменьшением активности ЭТ-1 на 50% ( $p<0,05$ ), а концентрация NOп увеличилась на 9,7% ( $p<0,05$ ) (рисунок 1).

За период наблюдения не отмечено отрицательного влияния рилменидина на состояние углеводного обмена.

Таким образом, терапия рилменидином у женщин, больных АГ I ст., СД-2 с ВО сопровождается

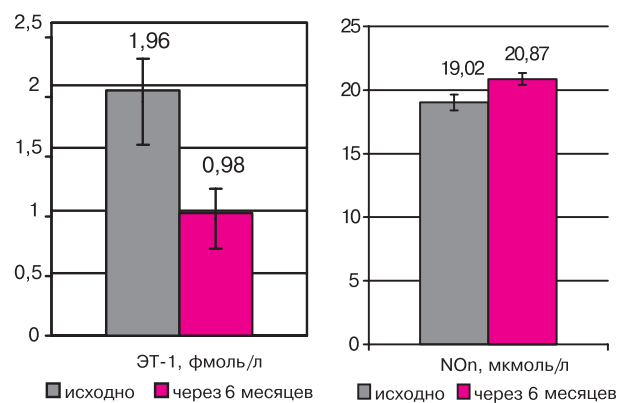


Рис. 1 Динамика активности ЭТ-1 и NOп на фоне терапии рилменидином.

достоверным снижением АД. Хороший антигипертензивный эффект дополняется положительным влиянием на функциональное состояние эндотелия, о чем свидетельствует динамика биохимических маркеров ЭД.

## Выводы

Терапия рилменидином в течение 6 месяцев сопровождалась эффективной коррекцией суточного профиля АД у женщин с АГ I ст., СД-2 и ВО: снижение среднесуточного, ночного и дневного САД, уменьшение «показателей нагрузки» САД, ЧСС. На фоне лечения препаратом наблюдается рост СИ САД, что привело к увеличению числа больных с восстановленной двухфазностью СР АД.

Препарат не обладает отрицательным воздействием на параметры углеводного обмена.

Терапия рилменидином сопровождается положительным воздействием на состояние эндотелий-зависимых механизмов регуляции сосудистого тонуса, о чем свидетельствует динамика биохимических маркеров ЭД (NO и ЭТ-1); это служит дополнительным основанием для использования препарата с целью коррекции АГ у лиц с СД-2 и ВО.

## Литература

- Stengard JN, Tuomslehto J, Pekkanen J, et al. Diabetes mellitus impaired glucose tolerance and mortality among elderly men: the Finnish Cohorts of seven countries study. *Diabetologia* 1992; 35: 760-5.
- Stamler I, Vaccaro O, Neaton ID. Diabetes other risk factors and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434-44.
- Адашева Т.В., Демичева О.Ю. Метаболический синдром — основы патогенетической терапии. *Леч врач* 2003; 10: 24-8.
- Задонченко В.С., Адашева Т.В., Демичева О.Ю. и др. Артериальная гипертензия при метаболическом синдроме: патогенез, основы терапии. *Cons med* 2004; 6(9): 663-8.
- Дедов И.И., Шестакова М.В. Артериальная гипертензия и сахарный диабет. Москва ООО «Мед информ агентство» 2006; 344 с.
- Метаболический синдром: пособие для терапевтов и кардиологов [под ред. Е.И. Соколова]. Москва РКИ Соверо пресс 2005; 48 с.
- Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению. *РМЖ* 2001; 2: 50-6.
- Демидова Т.Ю., Аметов А.С., Смагина Л.В. Моксонидин в коррекции метаболических нарушений и эндотелиальной дисфункции у больных сахарным диабетом типа 2, ассоциированным с артериальной гипертензией. *Артер гипертензия* 2004; 10(2): 104-9.
- Диденко В.А. Метаболический синдром: история вопроса и этиопатогенез. *Лабор мед* 1999; 2: 49-56.
- Маколкин В.И. Возможно ли применение β-адреноблокаторов при артериальной гипертензии у больных метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа? *РМЖ* 2005; 13(11): 732-5.
- Ярек — Мартынова И.Р., Шестакова М.В. Сахарный диабет и эндотелиальная дисфункция. *Сахарный диабет* 2004; 2: 48-52.
- Белоусов Ю.Б., Намсараев Ж.Н. Эндотелиальная дисфункция как причина атеросклеротического поражения артерий

- при артериальной гипертензии: методы коррекции. Фарма-тека 2004; 6: 41-9.
13. Демидова Т.Ю., Аметов А.С. Рациональная терапия кардиальной патологии у больных сахарным диабетом 2 типа: пособие для врачей. Москва 2005; 32 с.
  14. Vane JR, Anggard EE, Botting R.M. Regulatory functions of the vascular endothelium. N Engl J Med 1990; 323: 27-36.
  15. Шестакова М.В., Северина А.С. Эндотелиальная дисфункция, система ангиогенеза и система гемостаза. Москва 2005; 26 с.
  16. Шестакова М.В., Дедов И.И. Диабетическая нефропатия: механизмы развития, клиника, диагностика, лечение: пособие для врачей. Москва 2003; 73 с.
  17. Александров А.А. Сахарный диабет — болезнь «взрывающихся» бляшек. Cons med 2001; 3(10): 464-8.
  18. Шестакова М.В. Дисфункция эндотелия — причина или следствие метаболического синдрома? РМЖ 2001; 9(2): 88-90.
  19. Britten M, Schuchinger V. The role of endothelial function for is chemic manifestations of coronary atherosclerosis. Herz 1998; 23(2): 97-105.
  20. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Смагина Л.В. Перспективы влияния гипотензивной терапии на патогенетические механизмы синдрома инсулинорезистентности. Пробл эндокрин 2005; 51(1): 35-40.
  21. Балаболкин М.И. Артериальная гипертензия у больных сахарным диабетом. Генетические аспекты и особенности терапии: пособие для врачей. Москва 2003; 68 с.
  22. Родбард Х.Е. Нарушения липидного обмена при сахарном диабете: современные концепции и лечение. Сах диабет 2004; 2: 20-2.
  23. Сорокин Е.В., Карпов Ю.А. Статины, эндотелий и сердечно-сосудистый риск. РМЖ 2001; 9(9): 352-4.
  24. Соболева Г.Н., Рогоза А.Н., Шумилина М.В. и др. Дисфункция эндотелия при артериальной гипертензии: вазопротективные эффекты β-блокаторов нового поколения. РМЖ 2001; 9(18): 754-7.
  25. Небиеридзе Д.В. Клиническое значение дисфункции эндотелия при артериальной гипертензии. Cons med 2005 (приложение №1): 3-6.
  26. Небиеридзе Д.В. Дисфункция эндотелия и ее коррекция при артериальной гипертензии. РМЖ 2006; 14(2): 127-32.
  27. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. Москва 1999; 234 с.

Поступила 07/11-2007