

Артериальная гипертензия и сахарный диабет 2 типа: обладают ли блокаторы рецепторов ангиотензина II особыми преимуществами?

В.В. Фомин, С.В. Моисеев, Е.А. Сагинова

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова. Москва, Россия

Arterial hypertension and Type 2 diabetes mellitus: any benefits for angiotensin II receptor blockers?

V.V. Fomin, S.V. Moiseev, E.A. Saginova

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy. Moscow, Russia

Блокаторы рецепторов ангиотензина II – антигипертензивные препараты, имеющие преимущества при лечении артериальной гипертензии (АГ) высокого риска. В статье представлены результаты основных клинических исследований. На примере ирбесартана обосновывается органопротективное действие этого класса препаратов для лечения АГ, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа.

Ключевые слова: артериальная гипертензия высокого риска, сахарный диабет 2 типа, блокаторы рецепторов ангиотензина II, ирбесартан.

Angiotensin II receptor blockers are antihypertensive medications demonstrating some benefits in the treatment of high-risk arterial hypertension (AH). Principal clinical trials' results are presented; organo-protective action of this drug class, with irbesartan as an example, is demonstrated for AH and Type 2 diabetes mellitus combination treatment.

Key words: High-risk arterial hypertension, Type 2 diabetes mellitus, angiotensin II receptor blockers, irbesartan.

Достижение целевого артериального давления (АД) представляет собой ключевую составляющую стратегии защиты органов-мишеней эссенциальной артериальной гипертензии (ЭАГ) и снижения риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [1,2]; свидетельствуют результаты хорошо известного исследования ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent HEART Attack Trial), не столь принципиально, с помощью какого антигипертензивного препарата удалось этого добиться [3]. В общепринятых рекомендациях по ведению больных ЭАГ обоснования назначения определенных классов антигипертензивных препаратов различаются; в частности, сахарный диабет 2 типа (СД-2) обозначен как особое показание к применению блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) [4,5]. Существуют ли особые преимущества БРА при СД-2, заметны ли они в реальной клинической практике, стоит ли именно с них начинать лечение АГ у этой категории пациентов?

Исследование UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) продемонстрировало, что нормализация АД оптимизирует прогноз больных СД-2 в большей степени, чем улучшение параметров углеводного обмена, что, тем не менее, не опровергает приоритетного значения строгого контроля гликемии для профилактики микро- и макрососудистых осложнений этого заболевания. Ориентируясь на результаты исследования UKPDS, создается впечатление о том, что при СД-2, как и в общей популяции пациентов, страдающих ЭАГ, определенные антигипертензивные препараты не имеют преимуществ, за исключением способности снижать АД [6]. Тем не менее, в течение последующих 10 лет после публикации результатов исследования UKPDS лидирующие позиции в лечении АГ при СД-2 заняли препараты, устраняющие эффекты активизации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и БРА [7-9].

Рекомендации по применению тех или иных антигипертензивных препаратов, в т.ч. основанные на их «особых» свойствах, зачастую базируются только на результатах клинических исследований и/или мета-анализов, иногда — единственного, данные которого впоследствии оказываются не столь убедительными или даже опровергаются. Использование ИАПФ и БРА при СД-2, напротив, убедительно целесообразно с патофизиологической точки зрения. Непосредственное участие компонентов РААС, прежде всего, ангиотензина II (АТ-II) в ремоделировании тканей-мишеней СД-2 и АГ неоднократно продемонстрировано и объясняется, главным образом, так называемыми негемодинамическими влияниями этого медиатора — активацией процессов тканевого фиброза за счет индукции ряда профиброгенных хемокинов, в т.ч. трансформирующего фактора роста-бета (TGFβ) [10-12]. Четко установлены взаимосвязи между гиперактивацией преимущественно тканевого пула РААС и избытком инсулина, также индуцирующим общие с АПГ пути фиброгенеза, реализующиеся в миокарде, сосудистой стенке и почечной ткани [13]. При АГ, ассоциированной с СД-2, достигает максимальной выраженности эндотелиальная дисфункция (ЭД), опосредуемая АПГ, инсулином, а также конечными продуктами гликозилирования, липопротеинами очень низкой и низкой плотности (ЛОНП и ЛНП), и представляющая собой центральное звено патогенеза ССО и поражения почек [14-18]. Нарушение функции эндотелиоцитов удается зарегистрировать уже на этапе инсулинорезистентности (ИР), при метаболическом синдроме (МС), при котором она является одной из первоочередных мишеней для терапевтического воздействия [19,20]. Во многом поэтому ИАПФ и БРА, устраняющие нежелательные последствия взаимодействия АПГ с эндотелиоцитами, обладают антимикрoальбуминурическим действием и улучшают прогноз при АГ, ассоциированной с СД-2 [21-23].

Положительное влияние ИАПФ на прогноз при СД-2, сочетающемся с АГ, подтверждено результатами контролируемых исследований с участием пациентов из группы очень высокого риска. Крупное исследование HOPE (Heat Outcomes Prevention Evaluation study), в котором 3577 из 9541 включенных пациентов страдали СД-2, было посвящено оценке влияния рамиприла на вероятность нефатальных острого инфаркта миокарда (ОИМ), мозгового инсульта (МИ) и сердечно-сосудистой смерти (первичная конечная точка). Частоту возникновения поражения почек специально изучали в группе с микроальбуминурией (МАУ) (31,9% больных), сопоставляя ее у пациентов, лечившихся ИАПФ или получавших плацебо — исследование MICRO-HOPE (Microalbuminuria, Cardiovascular and Renal Outcomes in the Heat Outcomes Prevention Evaluation) [24]. У всех включенных в исследование больных исходно был выявлен еще хотя бы один сердечно-сосудистый фактор риска (ФР) и/или в анамнезе имелось ССО.

Наряду со значительным снижением частоты ССО, при назначении рамиприла удалось добиться значительного уменьшения риска развития диабетической нефропатии на 24% ($p=0,027$) по сравнению с плацебо. ИАПФ позволял существенно снизить вероятность большинства проявлений диабетической микроангиопатии — поражения почек, в т.ч. требующего программного гемодиализа, и ретинопатии. Прием рамиприла значительно замедлял темп увеличения экскреции альбумина с мочой [25]. Исследование HOPE — одно из первых, четко обосновавшее необходимость назначения препарата, устраняющего эффекты РААС, подавляющему большинству больных СД-2.

Появление БРА, предупреждающих последствия взаимодействия этого медиатора с рецепторами I типа АПГ, позволяло ожидать более полную блокаду нежелательных эффектов РААС и, следовательно, более демонстративные по сравнению с ИАПФ преимущества с точки зрения влияния на долгосрочный прогноз у больных ЭАГ, особенно относящихся к категории высокого риска, при хронических заболеваниях почек с протеинурией, а также при хронической сердечной недостаточности (ХСН) [26-28]. При ХСН опыт применения БРА в сравнении с ИАПФ оказался, в определенной степени, разочаровывающим: «новый» класс препаратов не превосходил «старый» ни по влиянию на клинические признаки, ни по способности улучшать прогноз, демонстрируя радикальные преимущества лишь в отношении переносимости [29,30]. Тем не менее, антигипертензивный эффект и органопротективные свойства БРА, в целом, оказались подтвержденными [26], тем более что само по себе оправдание противопоставления двух классов препаратов, имеющих общую мишень для воздействия — РААС — представляется весьма спорным. В связи с этим объектом для изучения эффективности и безопасности БРА стали, в первую очередь, пациентов, которые практически не участвовали в клинических исследованиях, посвященных ИАПФ.

Хорошо известное исследование LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) включало больных ЭАГ с максимальным сердечно-сосудистым риском, определявшимся наличием гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ), подтверждаемой при электрокардиографии. Возможность снижения вероятности «больших» ССО, в т.ч. МИ и ОИМ у этих пациентов, сравнивали, назначая им БРА лозартан или β-адреноблокатор атенолол. При одинаковом снижении АД, достигнутом при применении атенолола или лозартана, в группе, получавшей последний, было зарегистрировано снижение сердечно-сосудистой смертности и частоты ОИМ. Кроме того, прием лозартана приводил к регрессу признаков ГЛЖ. Преимущества БРА над β-адреноблокатором оказалось особенно очевидным в группе больных СД-2, у которых использование лозартана привело к снижению риска сердечно-сосу-

дистой смерти, ОИМ и МИ на 24% ($p=0,031$) и сердечно-сосудистой смертности на 37% ($p=0,028$) [31].

Демонстрация пользы от применения БРА у больных АГ высокого риска, в т.ч. при СД-2, стала основанием для проведения новых клинических исследований, объектом которых часто становился ирбесартан (Апровель®, САНОФИ-АВЕНТИС, Франция), особенно интенсивно изучавшийся на различных стадиях формирования диабетического поражения почек (потенциально обратимой — МАУ и протеинурии) [32]. Диабетическая нефропатия, представляющая собой одну из ведущих причин терминальной почечной недостаточности (ТПН) в развитых странах [33–35] и одновременно характеризующаяся выраженным дисбалансом кардиоренальных взаимоотношений [18,36], предопределяющим также очень высокий риск ССО, нередко используется для оценки органопротективных возможностей антигипертензивных препаратов, демонстрация которых именно у этой категории пациентов оказывается особенно убедительной.

Влияние ирбесартана в режиме монотерапии и в комбинации с гидрохлортиазидом на параметры АД у 31793 больных СД-2, наблюдавшихся у 8714 врачей общей практики ФРГ, оценивали в обсервационном исследовании, продолжительностью 3 месяца. Попытка максимально сближить условия проведения исследования с реальной клинической практикой предопределила выбор критериев эффективности — степени снижения систолического, диастолического и пульсового АД (САД, ДАД и ПАД), а также числа больных, ответивших на лечение, т. е. тех, у кого удалось снизить САД на ≥ 10 мм рт.ст. и/или добиться ДАД ≤ 90 мм рт.ст., а также частоты нормализации САД < 140 мм рт.ст. и ДАД < 90 мм рт.ст. Также регистрировали частоту нормализации АД $< 140/90$ мм рт.ст. и влияние ирбесартана на экскрецию альбумина с мочой. 38% пациентов, включенных в исследование, оставались на монотерапии ирбесартаном, 61% — получали комбинацию его с гидрохлортиазидом.

По завершению периода наблюдения было констатируемо снижение САД на 22,5 мм рт.ст., ДАД на 10,7 мм рт.ст., ПАД на 11,6 мм рт.ст. 83,4% больных ответили на лечение, у 42,7% отмечена нормализация АД, в т.ч. ДАД < 90 мм рт.ст. у 73,8% пациентов. Степень снижения АД под действием ирбесартана не зависела от предшествующей антигипертензивной терапии. К концу исследования альбуминурия уменьшилась, в среднем, на 27,7 мг/л [37].

Близкое по схеме проведения открытое, обсервационное исследование, включавшее 16600 больных АГ и СД-2: средний возраст $62,2 \pm 10,7$ года, 53,9% имели избыточную массу тела и 26,4% ожирение, показало существенное снижение АД (в среднем на 22,3/11,2 мм рт.ст.) спустя 3 месяца лечения ирбесартаном, также сопровождавшееся уменьшением числа больных с МАУ — с 45,6% исходно до 30,6%. Особенно важным свойством для антигипертензивного пре-

парата, применяемого при СД-2, является его метаболическая нейтральность: в данном исследовании ирбесартан не приводил к негативным изменениям параметров, характеризующих обмен липопротеидов, гликемии и уровня гликированного гемоглобина. Нежелательные явления были отмечены лишь у 0,3% больных, завершивших участие в исследовании [38].

Способность ирбесартана устранять МАУ у пациентов с СД-2, стала объектом специального изучения в исследовании IRMA II (Irbesartan Microalbuminuria II trial). 590 больных СД-2 с АГ и МАУ были рандомизированы: ирбесартан 150 мг/сут.; ирбесартан 300 мг/сут. или плацебо. Критерием включения была величина уровня экскреции альбумина с мочой, составлявшая 20–200 мкг/мин; в качестве оцениваемого исхода лечения были выбраны нарастание МАУ > 200 мкг/мин или на 30% по сравнению с исходной, расцениваемое как показатель прогрессирования диабетического поражения почек. Одновременно осуществлялось наблюдение за изменением показателей клиренса креатинина, экскрецией альбумина с мочой и частотой достижения нормаль-буминурии (< 20 мкг/мин) к моменту завершения исследования. Исходно у больных во всех группах фильтрационная функция почек была сохранной: сы-вороточный креатинин $> 1,5$ мг/дл у мужчин и $> 1,1$ мг/дл у женщин служил критерием исключения.

Ирбесартан обеспечивал адекватный контроль АД и достоверно снижал альбуминурию: увеличение экскреции альбумина с мочой наблюдалось у 9,7% больных, лечившихся 150 мг/сут. ирбесартана, и лишь у 5,2% пациентов, принимавших 300 мг/сут. ирбесартана. В группе плацебо частота нарастания моче-вой экскреции альбумина (14,9%) оказалась почти в 3 раза выше, чем у пациентов, принимавших БРА в максимальной дозе. Прием 300 мг/сут. ирбесартана достоверно снижал риск развития выраженной диабетической нефропатии в 3 раза, в то время как в группе, получавшей меньшую дозу (150 мг/сут.), снижение частоты прогрессирования поражения почек было статистически значимым, но достоверность была менее убедительной.

Антимикроальбуминурическое действие ирбесартана оказалось дозозависимым, составив -38% в группе, получавшей 300 мг/сут. препарата по сравнению с -24% у больных, принимавших 150 мг/сут. ($p < 0,001$). Полный регресс МАУ был констатируемо у 34% пациентов, лечившихся 300 мг/сут. ирбесартана, 24% — у получавших 150 мг/сут. и 21% в группе плацебо. У всех участвовавших в исследовании больных, в т.ч. рандомизированных к плацебо, было достигнуто сопоставимое снижение АД, но достижение его с помощью препаратов, не относящихся к группе блокаторов РААС, сопровождалось снижением экскреции альбумина с мочой всего на 2% [39].

Исследование IRMA II, по существу, впервые показало возможность регресса МАУ, отражающего стабилизацию ранней стадии диабетического пораже-

ния почек, с помощью БРА — препарата, непосредственно не влияющего на гликемию и другие параметры углеводного обмена. Способность тормозить поражение органов-мишеней на ранних стадиях, особенно важная с точки зрения улучшения долгосрочного прогноза больных ЭАГ, сочетающейся с СД-2, определяет целесообразность назначения БРА подавляющему большинству подобных пациентов [40,41]. Первоочередной целью применения БРА в этой ситуации является предупреждение ССО и прогрессирования почечного поражения, в конечном итоге обеспечивающее снижение частоты инвалидизирующих и фатальных осложнений АГ и СД-2.

Дальнейший анализ результатов исследования IRMA II позволил уточнить закономерности формирования диабетической нефропатии и составляющие органопротективного действия ирбесартана. Оказалось, что наряду с МАУ — локально-почечным признаком генерализованной ЭД, ирбесартан также снижает другие маркеры высокого риска ССО, в частности, уменьшает сывороточный уровень С-реактивного белка, определенный высокочувствительным методом. Уменьшаясь за год на 5,4% в группе БРА, этот показатель возрастал на 10% в год у пациентов, получавших плацебо ($p < 0,001$). Прием ирбесартана сопровождался снижением фибриногенемии на 0,059 г/л ежегодно, в то время как у больных, не принимавших БРА, она увеличивалась каждый год на ту же величину ($p = 0,029$). Аналогичная зависимость была констатирована в отношении сывороточной концентрации интерлейкина-6 [42]. Возможности ирбесартана в коррекции показателей острофазового ответа косвенно подтверждают его способность снижать риск ССО, всегда очень высокий при сочетании СД-2 и АГ и достигающий максимума при появлении МАУ.

Наблюдение за пациентами, включенными в исследование IRMA II, детализировало показатели, определяющие прогноз при диабетической нефропатии. Оказалось, что риск прогрессирования диабетического поражения почек минимален при самых низких значениях МАУ. При экскреции альбумина с мочой 20–40 мкг/сут., частота усугубления почечного поражения составила 1,25% у пациентов, получавших плацебо, и 0,78% — у принимавших ирбесартан. Если исходно величина МАУ составляла 41–200 мкг/мин, то прогрессирование диабетической нефропатии наблюдали существенно чаще: у 32,5% представителей группы плацебо и у 11,2% принимавших БРА [43].

Сопоставление влияния на АД ирбесартана в дозе 150 мг/сут., 300 мг/сут. и антигипертензивных препаратов, использовавшихся в качестве плацебо, было выполнено в динамике с проведением амбулаторного суточного мониторирования (СМ) АД у 43 из 590 участников исследования IRMA II. Исходно величины АД были одинаковы во всех трех группах; степень его снижения не различалась в зависимости от примененного антигипертензивного препарата и време-

ни суток. Тем не менее, экскреция альбумина с мочой, уменьшившаяся к концу исследования на 38% при применении 150 мг/сут. и на 73% при приеме 300 мг/сут. ирбесартана, у пациентов, получавших плацебо, практически не изменилась [44].

Была продемонстрирована зависимость анти-микроальбуминурического действия в большей степени от дозы ирбесартана, чем от степени снижения АД. 133 больным, завершившим участие в исследовании IRMA II, отменили на 1 месяц любую антигипертензивную терапию. Среднее АД, практически не изменившееся в группе плацебо, увеличивалось у пациентов, исходно лечившихся ирбесартаном в дозе 150 мг/сут. или 300 мг/сут. МАУ увеличилась на 14% у больных, принимавших плацебо, на 11% у получавших 150 мг/сут. ирбесартана; в группе, которым назначали 300 мг/сут. ирбесартана, даже спустя 1 месяц после его отмены сохранялось достоверное снижение экскреции альбумина с мочой на 47% ($p < 0,05$) [45]. То обстоятельство, что снижение экскреции альбумина с мочой не является прямым производным антигипертензивного действия АРА, не отменяет необходимости настойчивого достижения целевого АД у всех больных ЭАГ, сочетающейся с СД-2.

В качестве одного из аргументов против широкого использования БРА как инициальных антигипертензивных препаратов называют их высокую стоимость, превосходящую, в частности, стоимость ИАПФ [46,47]. Действительно ли использование БРА экономически не оправдано даже в тех ситуациях, когда преимущества этих препаратов реально обоснованы, например, при ЭАГ, сочетающейся с СД-2 и МАУ? Продemonстрировано, что благодаря достигаемого с помощью ирбесартана значительного увеличения периода, предшествующего ТПН, всегда требующей дорогостоящих методов лечения (постоянный амбулаторный перитонеальный диализ, программный гемодиализ, трансплантация почки), удается значительно снизить стоимость ведения больных СД-2 с поражением почек [48]. Установлено также, что назначение ирбесартана на ранней стадии диабетической нефропатии позволяет сэкономить 11,9±3,3 млн. долл. США на 1 тыс. пациентов, страдающих СД-2 с АГ и МАУ; при диабетическом поражении почек с протеинурией — 3,0±2,7 млн. долл. США [49]. Проблема защиты органов-мишеней, в частности профилактики ТПН, у больных СД-2 особенно актуальна, поскольку они плохо переносят заместительную почечную терапию, и выживаемость их при ее применении заметно ниже по сравнению с другими хроническими болезнями почек [33]. Игнорирование БРА на первом этапе лечения ЭАГ, сочетающейся с СД-2 и МАУ, применение более «дешевых» антигипертензивных препаратов вместо заведомо более эффективных, типично для России, особенно амбулаторных медицинских учреждений [47], по существу, означает упущенные возможности продления жизни пациентов, достигаемой за счет предупреждения по-

тенциально фатальных осложнений, к числу которых, в частности, относится диабетическое поражение почек.

Уточнение отдельных звеньев патогенеза ЭАГ [50], в т.ч. в рамках МС и в ассоциации с СД-2 [20], открывает новые перспективы для назначения БРА. Было продемонстрировано дополнительное снижение мочевого экскреции альбумина на 15% при использовании «ультравысокой» дозы ирбесартана (900 мг/сут.) по сравнению с «высокой» (300 мг/сут.) у пациентов с III (МАУ) стадией диабетической нефропатии; при этом не было зарегистрировано снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), артериальной гипотензии и других нежелательных явлений, требующих отмены препарата [51]. Назначение очень высоких доз БРА, очевидно, может полностью купировать МАУ, но этот подход еще более привлекателен при протеинурии, в т.ч. нефротической (≥ 3 г/сутки), хотя их безопасность в этой ситуации нуждается в специальном изучении.

Наблюдали достоверное улучшение параметров тощаковой и постпрандиальной гликемии, а также результатов внутривенного теста толерантности к глюкозе спустя 24 недели лечения ирбесартаном пациентов, страдавших МС; у них было отмечено улучшение перфузии головного мозга [52]. Способность БРА предупреждать СД-2, в т.ч. за счет улучшения по-

казателей углеводного обмена, установлена также в результате анализа популяции пациентов, включенных в исследование LIFE [53]. Противодиабетические свойства БРА могут быть частично объяснены их активирующим действием на γ -рецепторы пролифератора пероксисом (PPAR- γ), приводящим к увеличению чувствительности к инсулину скелетных мышц и адипоцитов [54]. Свойства ирбесартана как PPAR- γ -агониста обосновывают его назначения при ИР, в т.ч. для профилактики СД-2, хотя данная область использования БРА пока остается в большей степени гипотетической и, очевидно, должна стать объектом специально планируемых экспериментальных и клинических исследований.

Как и другие классы антигипертензивных препаратов, БРА, очевидно, не являются «идеальными», способными заменить собой все другие, и снижающими вероятность поражения органов-мишеней у больных ЭАГ до величин, существующих у нормотоников. Тем не менее, именно при ЭАГ высокого риска, сочетающейся с другими признаками МС, но особенно — с СД-2 и МАУ, эти препараты отличаются рядом реальных преимуществ с точки зрения возможностей улучшения долгосрочного прогноза пациентов, во многом обоснованных результатами клинических исследований, в которых применялся ирбесартан.

Литература

1. Zanchetti A, Hansson L, Menard J, et al. Risk assessment and treatment benefit in intensively treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study for the HOT Study Group. *J Hypertens* 2001; 19: 819-25.
2. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists and other blood pressure lowering drugs: results of the prospectively designed overviews of randomized trials. *Lancet* 2000; 356: 1955-64.
3. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium-channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive an Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-97.
4. ESH-ESC Guidelines Committee. ESH-ESC guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-53.
5. Секция артериальной гипертензии ВНОК. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Москва 2005.
6. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *Br Med J* 1998; 317: 705-13.
7. Pahor M, Psaty BM, Alderman MH, et al. Therapeutic benefits of ACE inhibitors and other antihypertensive drugs in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 888-92.
8. Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: an update. *Hypertension* 2001; 37: 1053-9.
9. Zanchetti A, Ruilope LM. Antihypertensive treatment in patients with type-2 diabetes mellitus: what guidance from recent controlled randomized trials? *J Hypertens* 2002; 20: 2099-110.
10. Wolf G. Molecular mechanisms of angiotensin II in the kidney; emerging role in the progression of renal disease: beyond haemodynamics. *Nephrol. Dial Transplant* 1998; 13: 1131-42.
11. Dzau VJ. Tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease. A unifying hypothesis. *Hypertension* 2001; 37: 1047-52.
12. Bottinger EP, Bitzer M. TGF β signaling in renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2600-10.
13. Folli F, Saad MJ, Velloso L, et al. Crosstalk between insulin and angiotensin II signaling systems. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999; 107: 133-9.
14. Cottone S, Vadala A, Mangano MT, et al. Endothelium-derived factors in microalbuminuric and nonmicroalbuminuric essential hypertensives. *Am J Hypertens* 2000; 13: 172-6.
15. De Jong PE, Brenner BM. From secondary to primary prevention of progressive renal disease: the case for screening for albuminuria. *Kidney Int* 2004; 66: 2109-18.
16. Stehouwer CD. Endothelial dysfunction in diabetic nephropathy: state of art and potential significance for non-diabetic renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 778-81.
17. Шестакова М.В., Кочемасова Т.В., Горелышева В.А. и др. Роль молекул адгезии (ICAM-1 и E-селектин) в развитии диабетических микроангиопатий. *Тер архив* 2002; 6: 24-7.
18. Шестакова М.В., Ярек-Мартынова И.Р., Иванишина Н.С. и др. Кардиоренальный синдром при сахарном диабете I типа: роль дисфункции эндотелия. *Кардиология* 2005; 6: 35-41.
19. Rosenson RS, Reasner CA. Therapeutic approaches in the prevention of cardiovascular disease in metabolic syndrome and in patients with type 2 diabetes. *Curr Opin Cardiol* 2004; 19: 480-7.
20. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. Москва 2004.
21. Gasic S, Wagner OF, Fasching P, et al. Fosinopril decreases levels of soluble vascular cell adhesion molecule-1 in borderline hypertensive type II diabetic patients with microalbuminuria.

- Am J Hypertens 1999;12(2 Pt.1): 217-22.
22. Pahor M, Franse LV, Deitcher SR, et al. Fosinopril versus amlodipine comparative treatments study: a randomized trial to assess effects on plasminogen activator inhibitor-1. *Circulation* 2002; 105: 457-61.
 23. Шестакова М.В. Нефропротекция: роль артериального давления в прогрессировании патологии почек. Зависит ли нефропротективный эффект от выбора антигипертензивного препарата? *Тер архив* 2001; 6: 64-6.
 24. Gertsein HC, Bosch J, Pogue J, et al. Rationale and design of a large study to evaluate the renal and cardiovascular effects of an ACE inhibitor and vitamin E in high-risk patients with diabetes: the MICRO-HOPE study. *Diabetes Care* 1996; 19: 1225-8.
 25. The HOPE Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253-9.
 26. Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet* 2000; 355: 637-45.
 27. Taal MW, Brenner BM. Combination ACEI and ARB therapy: additional benefit in renoprotection? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11: 377-81.
 28. Швецов М.Ю., Медведева Т.Ю., Оконова Е.Б. и др. Блокаторы ангиотензиновых рецепторов I типа — новый класс нефропротективных препаратов. *Клин фармакол тер* 2002; 11(2): 62-9.
 29. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomized trial — The Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355: 1582-7.
 30. McMurray JJV. Angiotensin II receptor antagonists for the treatment of heart failure: what is their place after ELITE-2 and Val-HeFT? *JRAAS* 2001; 2: 89-92.
 31. Lindholm L, Ibsen H, Dahlof B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 1004-10.
 32. Montalescot G, Collet JP. Preserving cardiac function in the hypertensive patient: why renal parameters hold the key. *Eur Heart J* 2005; 26(24): 2616-22.
 33. Remuzzi G, Schieppati A, Ruggenenti P. Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2002; 346: 1145-51.
 34. Mogensen CE. The kidney in diabetes: how to control renal and related cardiovascular complications. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: S2-6.
 35. Шестакова М.В., Чугунова Л.А., Шамхалова М.Ш. и др. Диабетическая нефропатия: факторы риска быстрого прогрессирования почечной недостаточности. *Тер архив* 1999; 6: 38-41.
 36. Мухин Н.А., Моисеев В.С. Кардиоренальные соотношения и риск сердечно-сосудистых заболеваний. *Вестник РАМН* 2003; 11: 50-5.
 37. Strutz F, Bramlage P, Paar WD. Effect of three months' treatment with irbesartan on blood and pulse pressure of hypertensive type 2 diabetic patients: open, observational study in 31,793 patients. *Curr Med Res Opin* 2005; 21(9): 1433-40.
 38. Bramlage P, Pittrow D, Kirch W. The effect of irbesartan in reducing cardiovascular risk in hypertensive type 2 diabetic patients: an observational study in 16,600 patients in primary care. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(10): 1625-31.
 39. Parving H-H, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870-8.
 40. Keane WF, Kurokawa K, Lyle PA, et al. Treatment of type 2 diabetic patients with AT1-receptors antagonists: lessons from recent trials. *Clin Exp Nephrol* 2002; 6: 175-81.
 41. Opie LH, Parving H-H. Diabetic nephropathy. Can renoprotection be extrapolated to cardiovascular protection? *Circulation* 2002; 106: 643-5.
 42. Persson F, Rossing P, Hovind P, et al. Irbesartan treatment reduces biomarkers of inflammatory activity in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria: an IRMA 2 substudy. *Diabetes* 2006; 55(12): 3550-5.
 43. Llewelyn DE, Garcia-Puig J. How different urinary albumin excretion rates can predict progression to nephropathy and the effect of treatment in hypertensive diabetics. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2004; 5(3): 141-5.
 44. Rossing K, Christensen PK, Andersen S, et al. Comparative effects of Irbesartan on ambulatory and office blood pressure: a substudy of ambulatory blood pressure from the Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria study. *Diabetes Care* 2003; 26(3): 569-74.
 45. Andersen S, Brochner-Mortensen J, Parving HH; Irbesartan in Patients With Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. Kidney function during and after withdrawal of long-term irbesartan treatment in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Diabetes Care* 2003; 26(12): 3296-302.
 46. Komajada M. Are angiotensin II receptor blockers indicated in chronic heart failure? *Heart* 2002; 87: 1-2.
 47. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Как мы лечим больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями в реальной клинической практике. *Тер архив* 2003; 8: 5-11.
 48. Palmer AJ, Rodby RA. Health economics studies assessing irbesartan use in patients with hypertension, type 2 diabetes, and microalbuminuria. *Kidney Int Suppl* 2004; (92): S118-20.
 49. Palmer AJ, Annemans L, Roze S, et al. Cost-effectiveness of early irbesartan treatment versus control (standard antihypertensive medications excluding ACE inhibitors, other angiotensin-2 receptor antagonists, and dihydropyridine calcium channel blockers) or late irbesartan treatment in patients with type 2 diabetes, hypertension, and renal disease. *Diabetes Care* 2004; 27(8): 1897-903.
 50. Бойцов С.А. Изучение патогенеза гипертонической болезни продолжается. *Тер архив* 2005; 9: 5-12.
 51. Rossing K, Schjoedt KJ, Jensen BR, et al. Enhanced renoprotective effects of ultrahigh doses of irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Kidney Int* 2005; 68(3): 1190-8.
 52. Мычка В.Б., Мамырбаева К.М., Масенко В.П. и др. Возможности антигипертензивной терапии ирбесартаном в коррекции инсулинорезистентности и нарушений мозгового кровотока у больных с метаболическим синдромом. *Cons Med* 2006; 8(11): 25-30.
 53. Lindholm LH, Ibsen H, Borch-Johnsen K, et al. Risk of new-onset diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *J Hypertens* 2002; 20: 1879-86.
 54. Schupp M, Pharm B, Janke J, et al. Angiotensin type 1 receptor blockers induce peroxisome proliferators-activated receptor-? activity. *Circulation* 2004; 109: 2054-7.

Поступила 19/03-2007