

Ирбесартан в лечении артериальной гипертензии в сочетании с сахарным диабетом 2 типа

Ю.Ш. Халимов, С.В. Гайдук

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Халимов Ю.Ш. — начальник кафедры военно-полевой терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, доктор медицинских наук; Гайдук С.В. — доктор медицинских наук на кафедре военно-полевой терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.

Контактная информация: ФГОУ ВПО МО РФ «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», ул. акад. Лебедева, д. 6, Санкт-Петербург, Россия, 194044. E-mail: gaiduksergey@mail.ru (Гайдук Сергей Валентинович).

Резюме

Артериальная гипертензия и сахарный диабет 2 типа — часто сопутствующие друг другу заболевания. Такой «криминальный дуэт» приводит к многократному увеличению риска развития микро- и макрососудистых осложнений. Блокаторы рецепторов ангиотензина занимают лидирующую позицию среди всех классов антигипертензивных препаратов при лечении артериальной гипертензии в сочетании с сахарным диабетом. Ирбесартан является препаратом выбора при лечении данной патологии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, PPAR γ -рецепторы, ирбесартан.

Irbesartan in hypertension associated with type 2 diabetes mellitus

Yu.Sh. Khalimov, S.V. Gaiduk

Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St Petersburg, Russia

Corresponding author: Military Medical Academy named after S.M. Kirov, 6 Lebedev st., St Petersburg, Russia, 194044. E-mail: gaiduksergey@mail.ru (Sergey V. Gaiduk, MD, PhD at Field Military Therapy Department at Military Medical Academy named after S.M. Kirov).

Abstract

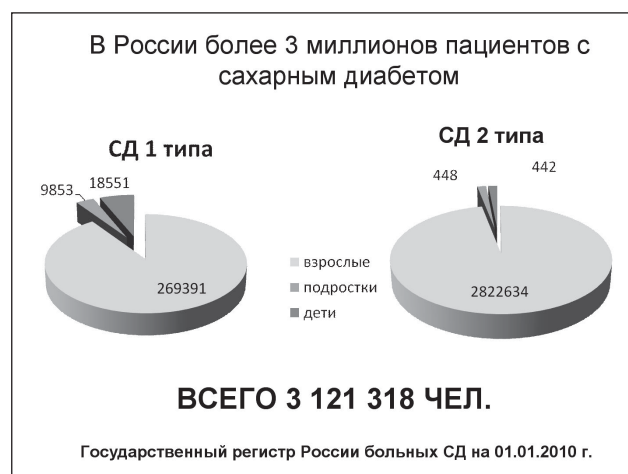
Arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus often go together. This «criminal duet» leads to a significant increase of the risk of both micro- and macrovascular complications. The angiotensin receptors antagonists, and, in particular, Irbesartan, take the leading position among all classes of antihypertensive drugs in the treatment of arterial hypertension combined with diabetes mellitus.

Key words: arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, renin-angiotensin-aldosterone system, PPAR γ -receptors, irbesartan.

Статья поступила в редакцию: 21.04.11. и принята к печати: 21.06.11.

Согласно государственному регистру России, на 1 января 2010 года зарегистрировано 3121318 больных сахарным диабетом (СД) (при этом 297794 человека с СД 1 типа и 2823524 человека с СД 2 типа) (рис. 1). Между тем более точные данные контрольно-эпидемиологических исследований, проведенных коллективом Эндокринологического научного центра в различных регионах России за последние 5 лет, показали, что истинная численность больных СД в нашей стране в 3–4 раза превышает официально зарегистрированную и составляет около 8 миллионов человек (5,5 % от всего населения России) [1]. То есть на каждого официально зарегистрированного больного СД приходится 3–4 человека с явными признаками болезни и ее осложнениями, которые не подозревают о своей болезни. Так, при диспансерном обследовании 6,7 миллионов «здоровых» лиц трудоспособного возраста (35–55 лет), занятых в социальной сфере (педагогов, медицинских работников,

Рисунок 1. Сахарный диабет в РФ: эпидемиологические данные



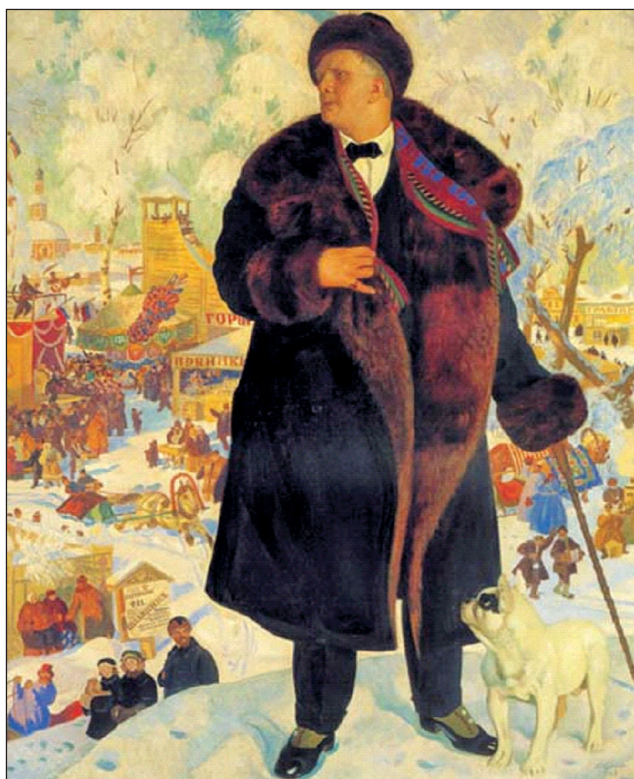
Примечание: СД — сахарный диабет.

деятелей искусства), СД был впервые выявлен у 7,1 % обследованных.

Известно, что артериальная гипертензия (АГ) и СД часто сопутствуют друг другу. АГ встречается у 50 % пациентов с СД 2 типа в дебюте заболевания, на стадии микроальбуминурии — в 80 %, а при наличии протеинурии — в 100 % случаев. Такой «криминальный дуэт» приводит к многократному увеличению риска развития как микро-, так и макрососудистых осложнений, ассоциированных с 2–4-кратным увеличением сердечно-сосудистой патологии. По данным UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) около 75 % больных с СД 2 типа погибают вследствие сердечно-сосудистых осложнений [1].

Одним из самых известных больных АГ в сочетании с СД был великий русский певец Федор Иванович Шаляпин (1873–1938). Гениальный сын простого вятского крестьянина, бродяжничавший с бурлаками на Волге, голодавший в Тифлисе, не получивший даже законченного среднего образования, добился головокружительных успехов на оперных подмостках всего мира. Ф.И. Шаляпин — в разное время солист Большого и Мариинского театров, а также театра Метрополитен Опера, первый народный артист Республики, в 1918–1921 годах — художественный руководитель Мариинского театра. Его вклад в мировое оперное искусство трудно переоценить.

**Рисунок 2. Б.М. Кустодиев.
Портрет Ф.И. Шаляпина (1922)**



Портрет Ф.И. Шаляпина работы Бориса Михайловича Кустодиева недаром считается вершиной творчества художника (рис. 2). На фоне плоскостного, яркого лубочного, изображающего ярмарку пейзажа, типичного для картин Б.М. Кустодиева, стоит огромная, подавляющая

все своим размером фигура Ф.И. Шаляпина. На нем подбитая бобровым мехом шуба и такая же меховая шапка с бархатным верхом. Он только что поднялся сюда: шуба его распахнута, разноцветный вязаный шарф развевается по ветру. У ног его — любимый бульдог Ройка. Праздничная феерия кустодиевской ярмарки разворачивается за его спиной. И центром, вершиной всего этого мира является человек, в котором широта, размах, талантливость, жизнелюбие русского народа сказались со всей полнотой.

Ф.И. Шаляпин страдал СД 2 типа и, дожив до шестидесяти пяти лет, никогда не пользовался инсулином (в те годы это лекарство было большой редкостью) и не имел возможности принимать сахаропонижающие препараты, которых тогда просто не существовало. Для снижения уровня глюкозы крови врачи рекомендовали ему физические нагрузки — в частности, колку дров перед едой. О Ф.И. Шаляпине, как ни о ком другом, можно сказать: «Этот человек любил жизнь». Он любил роскошь, красивую одежду и, конечно, любил вкусно поесть. По свидетельству друзей, он имел обыкновение после концерта заехать в заведение известного купца Филиппова, закупить там калачей, баранок, 2 фунта икры (примерно 1 килограмм) и съесть дома все это в один присест [2]. Неудивительно, что с возрастом Федор Иванович приобрел избыточный вес, а с ним АГ и СД.

В настоящее время проблема выбора адекватной антигипертензивной терапии у больных СД и АГ весьма актуальна по следующим основным причинам:

- в мире непрерывно растет число больных СД, АГ, ожирением и дислипидемиями, а также увеличивается доля сердечно-сосудистой патологии в структуре общей смертности на фоне старения населения развитых стран;
- наличие нарушений углеводного обмена диктует необходимость относить больного к категории крайне высокого сердечно-сосудистого риска, в связи с чем целевые показатели АД при СД ниже, чем в общей популяции лиц с гипертонической болезнью; это доказано многоцентровыми клиническими исследованиями и утверждено в национальных рекомендациях по лечению АГ и СД (рис. 3);
- при СД значительно повышаются требования к метаболическим свойствам антигипертензивных лекарственных средств, в том числе требования к способности препаратов положительно влиять на углеводный обмен, липидный спектр крови и способствовать снижению массы тела или быть нейтральными в отношении этого показателя;
- крайне желательны органопротективные свойства антигипертензивных препаратов, их способность задерживать прогрессирование поздних микрососудистых осложнений СД, в том числе и за счет улучшения функции эндотелия сосудов [3];
- все перечисленные свойства препаратов в конечном итоге должны приводить к снижению общей и сердечно-сосудистой смертности, уменьшению частоты сердечно-сосудистых катастроф и новых случаев развития СД, сердечной и почечной недостаточности.

Рисунок 3. Сахарный диабет и артериальная гипертензия: целевой уровень артериального давления с позиций доказательной медицины



Примечание: UKPDS — United Kingdom Prospective Diabetes Study; HOT — Hypertension Optimal Treatment study; ABCD-NT — Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes; IDNT — Irbesartan in Diabetic Nephropathy Trial; INVEST — International VerapamilSR-trandolapril Study; ADA — American Diabetes Association; ESH/ESC — Европейское общество гипертензии/ Европейское общество кардиологов; BHOK — Всероссийское Научное Общество Кардиологов; ISHIB — Международного общества по изучению артериальной гипертензии у чернокожих; BHS — Британского Общества по Гипертензии; JNC 7 — Joint National Committee (седьмой доклад Объединенного Национального Комитета США).

Основными принципами лечения АГ у больных СД являются:

- поддержание целевого уровня АД < 130/80 мм рт. ст.;
- изменение образа жизни (физические нагрузки, диета);
- раннее начало фармакотерапии (при высоком нормальном АД, а при наличии микроальбуминурии (МАУ) — и при нормальном АД);

– выбор конкретного препарата определяется его антигипертензивной активностью, органопротективным действием, метаболической нейтральностью;

– препаратами первого выбора являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА);

– ранняя комбинированная терапия (монотерапия возможна при АД < 140/80 мм рт. ст.);

– при комбинированной терапии используют антагонисты кальция (АК), агонисты имидазолиновых рецепторов, тиазидные диуретики в низких дозах, β-адреноблокаторы (БАБ);

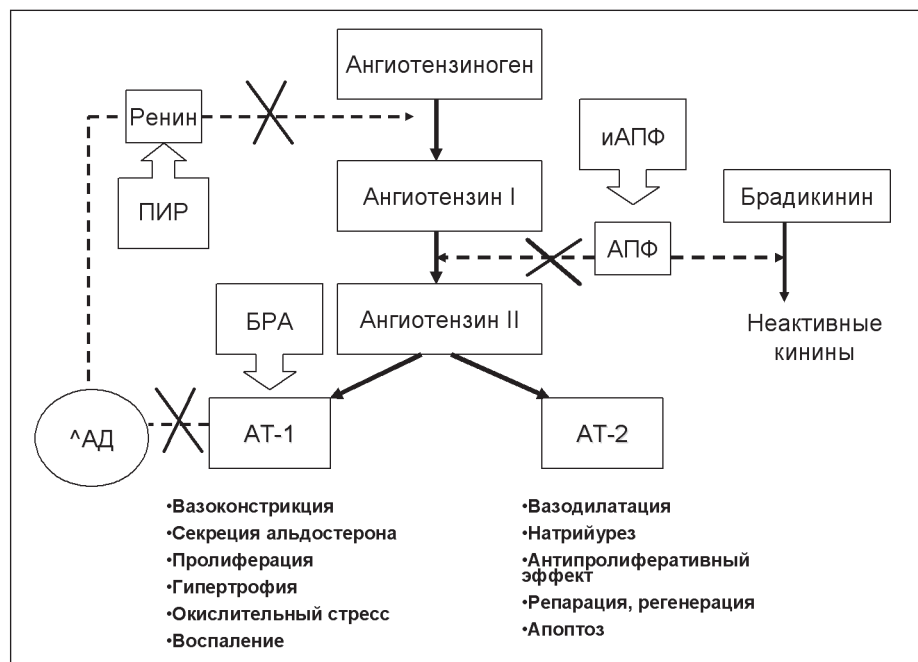
– коррекция других факторов риска (гипергликемии, дислипидемии, ожирения, курения).

Рекомендации по модификации образа жизни должны быть даны всем больным АГ и пациентам с высоким нормальным АД. Однако необходимо помнить, что готовность пациентов следовать данным рекомендациям крайне низка, и эти мероприятия не должны быть основанием для отсрочки назначения антигипертензивной терапии больным группы высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска.

Общепринятыми мероприятиями по изменению образа жизни, которые следует рекомендовать пациентам с АГ, являются: 1) прекращение курения, 2) снижение массы тела у лиц с избыточным весом, 3) ограничение потребления алкоголя, 4) увеличение физической активности, 5) ограничение потребления соли, 6) увеличение потребления фруктов и овощей, ограничение потребления жиров, особенно насыщенных [4].

Со времени открытия возможности снижать АД путем воздействия на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) разработано несколько групп препара-

Рисунок 4. Механизмы действия современных антигипертензивных препаратов на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (по Carey R.M. et al. Hypertension. 2000; 35: 155–163)



Примечание: АД — артериальное давление; ПИР — прямые ингибиторы ренина; БРА — блокаторы рецептора ангиотензина II; AT 1 и 2 — ангиотензиновые рецепторы 1-го и 2-го типов; АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

тов: иАПФ, БРА и прямые ингибиторы ренина (ПИР), которые обладают, помимо доказанной гипотензивной активности, рядом положительных свойств, обусловленных противодействием негативным физиологическим эффектам ангиотензина II и ренина (рис. 4).

Рецепторы ангиотензина II считаются важным компонентом ренин-ангиотензиновой системы. В настоящее время идентифицированы два типа таких рецепторов в организме человека — AT1 и AT2. Вазоспазм, стимуляция высвобождения альдостерона и вазопрессина, реабсорбция натрия, задержка воды, активация симпатической нервной системы, а также многие другие физиологические эффекты ангиотензина II опосредованы через рецепторы AT1.

Многочисленными исследованиями показано, что активация AT1-рецепторов играет важную роль в процессах развития гипертрофии левого желудочка сердца при АГ, в постинфарктном ремоделировании миокарда, в развитии нефросклероза, гипертрофии меди сосудов, в развитии эндотелиальной дисфункции и атеротромбоза [5].

Сегодня доступен целый ряд препаратов БРА, обладающих различными фармакодинамическими и фармакокинетическими свойствами (табл. 1). Эти препараты проявляют значительную неоднородность относительно фармакокинетических и фармакодинамических свойств. Степень сродства к рецепторам ангиотензина II 1-го типа у современных препаратов группы БРА различна и в порядке убывания выглядит так: ирбесартан > оломесартан > кандесартан > эпросартан > валсартан > лозартан [6].

Ирбесартан обладает самой высокой биодоступностью — 60–80 % по сравнению с другими препаратами из группы сартанов. Наименьшая биодоступность при приеме внутрь отмечается у эпросартана (13,1 %), валсартана (23–29 %) и оломесартана медоксомила (28,6 %). Остальные препараты занимают промежуточное положение, их биодоступность варьирует от 30 до 60 % [7].

Действие ирбесартана не зависит от приема пищи. Препарат в наименьшей степени связывается с белками крови, его период полувыведения 11–15 часов, что особенно важно для предотвращения утренних пиков АД и профилактики развития инфаркта миокарда, мозгового инсульта. Для него характерен преимущественно печеночный путь элиминации, около 20 % ирбесартана выводится через почки.

Известно, что АГ является одним из ведущих факторов риска развития сердечно-сосудистых катастроф. Доказан факт линейной зависимости между повышением систолического и диастолического АД и риском развития инфаркта миокарда и инсульта [4–5]. Антигипертензив-

ный эффект ирбесартана был изучен в 8 многоцентровых, рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях, в которых приняли участие 2955 взрослых пациентов, средний возраст которых составил 54 года, из них 63 % — мужчины, 82 % — лица европеоидной расы. Среднее АД на момент начала терапии было 151/101 мм рт. ст., продолжительность терапии составила 8 недель, а снижение диастолического АД в среднем достигло 10 мм рт. ст. Антигипертензивный эффект является дозозависимым и наиболее выражен при применении препарата в дозе 300 мг в сутки. Ирбесартан зарекомендовал себя как высокоэффективное гипотензивное средство, не уступающее по силе снижения АД препаратам из группы иАПФ (эналаприл 10–20 мг, каптоприл 50–100 мг), БАБ (атенолол 50–100 мг в сутки), АК (амлодипин 5–10 мг в сутки), тиазидным диуретикам (25 мг гидрохлортиазида в сутки) [5, 8]. При этом частота развития побочных эффектов сопоставима с плацебо.

Представляют интерес данные по сравнительной оценке антигипертензивных эффектов различных сартанов (рис. 5). Так, в плацебо-контролируемом исследовании эффективности и переносимости двух препаратов из одной группы сравнивался гипотензивный эффект ирбесартана и лозартана. В нем участвовали 567 пациентов и сравнивались разные режимы приема ирбесартана — 150 мг 1 раз в день, 300 мг 1 раз в день, — 100 мг 1 раз в день лозартана и плацебо. Было доказано значительное преимущество ирбесартана в достижении стойкого гипотензивного эффекта в дозе 300 мг в день однократно по сравнению с лозартаном 100 мг однократно при минимальном количестве побочных эффектов в обеих группах [5]. Одним из значительных преимуществ ирбесартана является однократный прием, что обеспечивает высокую приверженность пациентов к терапии.

Одним из новых и перспективных аспектов действия ирбесартана следует считать недавно выявленную способность взаимодействовать с гамма-рецепторами, активируемыми пролифератором пероксисом (PPAR γ) — универсальными мультилигандными триггерами транскрипции дезоксирибонуклеиновой кислоты и регуляции внутриклеточных процессов обмена веществ и энергии, расположенными в клеточном ядре [9].

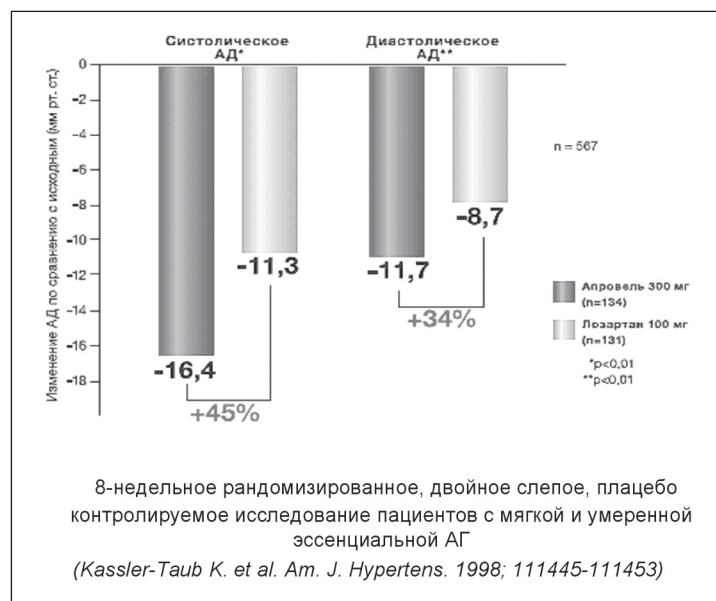
Эффекты стимуляции PPAR γ -рецепторов многочисленны и разнообразны. Наиболее изученным является влияние на чувствительность к инсулину, которое активно применяется в лечении СД 2 типа с преобладающей инсулинорезистентностью. Предполагают также, что вместе с другими подтипами PPAR-рецепторов они участвуют в регуляции экспрессии молекул клеточной

Таблица 1

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕПАРАТОВ ГРУППЫ БЛОКАТОРОВ РЕЦЕПТОРОВ К АНГИОТЕНЗИНУ II

Препарат	Активный метаболит	Селективность к AT1	Липофильность	Период полувыведения, ч	Выведение с мочой, %
Ирбесартан	-	> 10000:1	++	11–15	55
Валсартан	-	20000:1	-	5–9	30
Кандесартан	+	>10000:1	++	9–13	60
Эпросартан	-	>10000:1	+/-	5–9	30
Лазартан	-	20000:1	-	6–9	10

Рисунок 5. Ирбесартан против Лозартана
у больных эссенциальной артериальной гипертензией



Примечание: АГ — артериальная гипертензия; АД — артериальное давление.

адгезии на мембране эндотелиоцитов, влияя на способность к тромбообразованию и формированию клеточного воспалительного ответа в стенке сосуда. Продукция провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухолей альфа, интерлейкин-6 и интерлейкин-1 β , также находится в сфере отрицательной регуляции PPAR γ -рецепторов. Помимо этого, активация PPAR γ -рецепторов способна модулировать процессы оксидативного стресса путем повышения экспрессии противостоящих ему факторов, таких как CuZn-супероксиддисмутаза. Еще одно известное свойство стимуляции PPAR γ -рецепторов — способность снижать концентрацию матричных металлопротеиназ макрофагов — компонентов, ответственных за дестабилизацию атеросклеротической бляшки, а также образование и накопление конечных продуктов гликирования. Сродство ирбесартана к этим структурам примерно в 10–30 раз сильнее, чем у других БРА, и в то же время в 10 раз слабее, чем у тиазолидиндионов — прямых агонистов PPAR γ [9].

Таким образом, ирбесартан способен оказывать PPAR γ -опосредованные эффекты без характерных побочных явлений, свойственных прямым PPAR γ -агонистам, таким как пиоглитазон и росиглитазон, который не рекомендован к применению международными органами здравоохранения. Благодаря этому, телмисартан может быть отнесен к так называемым селективным модуляторам PPAR γ -рецепторов.

Известно, что ирбесартан *in vitro* способен угнетать стимулированную фактором некроза опухолей экспрессию интерлейкина-6 в гладкомышечных клетках сосудистой стенки по тому же механизму, что и пиоглитазон, то есть опосредованно через PPAR γ -рецепторы [6]. Имеются сведения, что ирбесартан путем взаимодействия с PPAR γ -рецепторами может стимулировать пролиферацию клеток-предшественников эндотелиоцитов, играя важную роль в ангиогенезе [8]. Очевидно, что PPAR-стимулирующая активность ирбесартана

является многообещающим свойством, не характерным для других антигипертензивных препаратов, однако его перспективы и практическая польза еще должны быть подтверждены контролируемыми исследованиями.

Гиперурикемия является одним из компонентов метаболического синдрома и независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящее время показано, что сартаны обладают отчетливым гипоурикемическим эффектом. Наиболее выраженным влиянием на уровень мочевой кислоты (МК) обладает ирбесартан (150–300 мг в сутки) и лозартан (50–100 мг в сутки), затем валсартан (80–160 мг в сутки) и кандесартан (8–16 мг в сутки) [8].

Протеинурия и МАУ являются прогностически неблагоприятными факторами, ассоциированными с прогрессированием поражения почек и развитием хронической почечной недостаточности. У пациентов с нефропатией при СД, при поражении почек в рамках АГ и других состояний уменьшение протеинурии отдалает развитие неблагоприятных исходов, в частности потребности в гемодиализе [10].

Было изучено влияние ирбесартана на уровень МАУ у пациентов с СД 2 типа и АГ. Сопутствующую МАУ наблюдали примерно у одной трети пациентов с различной степенью выраженности диабетической нефропатии — исследование IRMA 2 (The Irbesartan MAU in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes). Ирбесартан продемонстрировал способность замедлять прогрессию МАУ в протеинурию по сравнению с плацебо. В исследовании IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) ирбесартан снижал риск удвоения уровня креатинина в сыворотке крови или конечной стадии почечной недостаточности на 33 % по сравнению с плацебо и на 37 % по сравнению с амлодипином. Исследование IDNT также показало, что ирбесартан значительно (на 23 %) снижает риск прогрессирования поражения почек или смерти по сравнению с группой больных, получающих

амлодипин ($p = 0,006$), и на 20 % по сравнению с группой, получающей плацебо ($p = 0,02$). Результаты исследования позволили сделать вывод, что у больных с угрозой почечной недостаточности прием ирбесартана замедляет ее прогрессирование, и необходимость в гемодиализе возникает в среднем на один год позже [5, 11].

В патогенезе развития сердечной недостаточности (СН) уже на ранней стадии имеют значение активация РААС, повышение образования вазоактивных нейрогормонов, вазопрессина, брадикинина, простагландинов. Эти изменения в начале заболевания являются компенсаторными и призваны поддержать нормальный сердечный выброс. При дальнейшем развитии СН они способствуют развитию ремоделирования миокарда, систолической и диастолической дисфункции левого желудочка. Современная концепция лечения СН в первую очередь включает нормализацию функционирования систем гомеостаза, предотвращение прогрессирования болезни и защиту органов-мишеней. Существующие рекомендации по лечению СН, наряду с сердечными гликозидами, диуретиками, БАБ, включают и средства, влияющие на РААС, — иАПФ и БРА [12].

Одним из наиболее грозных осложнений СН являются аритмии. Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее распространенное нарушение сердечного ритма, которое приводит к госпитализации и инвалидности, является независимым фактором риска развития сердечной недостаточности, системных тромбоэмболий, ишемического инсульта. Было показано, что ирбесартан способен предотвращать первый и последующие эпизоды ФП, в том числе у пациентов, принимающих амиодарон. Антиаритмический эффект отмечен также у пациентов с СН и пароксизмами ФП. Результаты крупного исследования ирбесартана были оглашены на Европейском Конгрессе Кардиологов 2009 года в Барселоне. ACTIVE-I — часть большой исследовательской программы по изучению ФП, в которой принимали участие более 9000 пациентов. Исследование было плацебо-контролируемым; комбинированная конечная точка включала смерть от сердечно-сосудистых событий, развитие инсульта, инфаркта миокарда. При анализе не было различий в группе ирбесартана и плацебо (5,4 % в каждой группе). Однако были найдены достоверные преимущества ирбесартана по снижению частоты госпитализаций вследствие СН (2,7 % в течение года в группе ирбесартана по сравнению с 3,2 % за год в группе плацебо). Также отмечено значительное снижение продолжительности госпитализации из-за кардиоваскулярных причин в группе ирбесартана. Таким образом, применение ирбесартана при ФП снижает риск развития СН, а также позитивно влияет на течение последней [12].

Частота сексуальных расстройств, связанных с использованием гипотензивных средств, достигает 86,4 %. Одним из благоприятных свойств ирбесартана является способность уменьшать половую дисфункцию и улучшать качество жизни у мужчин с метаболическим синдромом благодаря позитивному влиянию на эндотелий [13].

Таким образом, ирбесартан зарекомендовал себя как препарат выбора при лечении такого социально

значимого заболевания, как АГ, особенно у пациентов с СД 2 типа. Его действие при этом многогранно и определяется не только влиянием на АД, но и нормализацией функционирования РААС в целом. Благодаря длительному действию препарата, после прекращения терапии не возникает синдром отмены. Помимо возможности приема 1 раз в сутки, удобство использования ирбесартана заключается в отсутствии зависимости от приема пищи.

Литература

1. Sountsov Y.I., Dedov I.I., Shestakova M.V. Screening of diabetes mellitus complication as a method to evaluate the quality of patient care / Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, FSE Research Centre of Endocrinology. — 2008. — P. 52.
2. Коровин К.А. Шалапин. Встречи и совместная жизнь. — СПб.: «Азбука», 2010. — 224 с.
3. Шестакова М.В., Дедов И.И. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. — 482 с.
4. Dickinson H.O., Mason J.M., Nicolson D.J. et al. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials // *Hypertension*. — 2006. — Vol. 24, № 2. — P. 215–233.
5. Bramlage P., Durand-Zaleski I., Desai N. et al. The value of irbesartan in the management of hypertension // *Expert Opin. Pharmacother.* — 2009. — Vol. 10, № 11. — P. 1817–1831.
6. Calkin A.C., Thomas M.C. PPAR agonists and cardiovascular disease in diabetes // *Hindawi Publishing Corporation PPAR Research*. — 2008. — 12 p.
7. Brunner H.R. The new angiotensin II receptor antagonist, irbesartan. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations // *Am. J. Hypertens.* — 1997. — Vol. 10, № 12, Pt. 2. — P. S311–S317.
8. Bobrie G., Delonca J., Moulin C. et al. Comparative study of efficacy of irbesartan/HCTZ with valsartan/HCTZ using home blood pressure monitoring in the treatment of mild-to-moderate hypertension (COSIMA) // *Am. J. Hypertens.* — 2005. — Vol. 18, № 11. — P. 1482–1488.
9. Kintscher U., Bramlage P., Paar W., Thoenes M., Unger T. Irbesartan for the treatment of hypertension in patients with the metabolic syndrome: a sub analysis of the Treat to Target post authorization survey. Prospective observational, two armed study in 14,200 patients // *Cardiovasc. Diabetol.* — 2007. — Vol. 6. — 12 p.
10. 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. — Vol. 20, № 10. — P. 1625–1631.
11. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Clarke W.R. et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 345, № 12. — P. 851–860.
12. ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomized controlled trial // *Lancet*. — 2006. — Vol. 367, № 9526. — P. 1903–1912.
13. Baumhakel M., Schlimmer N., Bohm M. Effect of irbesartan on erectile function in patients with hypertension and metabolic syndrome // *Int. J. Impot. Res.* — 2008. — Vol. 20, № 5. — P. 493–500.