

Эссенциальная гипертензия у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: актуальные вопросы антигипертензивной терапии в свете медицины, основанной на доказательствах

А.В. Барсуков, М.С. Таланцева

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

Барсуков А.В. — доктор медицинских наук, заместитель начальника кафедры госпитальной терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; Таланцева М.С. — кандидат медицинских наук, докторант 1-й кафедры терапии (усовершенствования врачей) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.

Контактная информация: Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, ул. Лебедева, д. 6, Санкт-Петербург, Россия, 194044. E-mail: avbarsukov@yandex.ru (Барсуков Антон Владимирович).

Резюме

В статье приведены данные мировой литературы, освещающие проблему антигипертензивной терапии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа преимущественно с точки зрения результатов крупных рандомизированных исследований. В работе обсуждаются возможности традиционных и современных подходов в отношении снижения кровяного давления, обеспечения должной органопroteкции и метаболической нейтральности, влияния на прогноз и сохранения высокой приверженности к антигипертензивной терапии у лиц с сахарным диабетом 2-го типа.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа, антигипертензивная терапия.

Essential hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus: actual aspects of antihypertensive therapy according to evidence-based medicine

A.V. Barsukov, M.S. Talantzeva

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: avbarsukov@yandex.ru (Anton V. Barsukov, MD, PhD, the 2nd Professor at Hospital Therapy Department at Medical Military Academy named after S.M. Kirov).

Abstract

The data of world literature highlighting a problem of antihypertensive therapy in patients with type 2 diabetes mellitus are cited in the paper mainly from the point of view of large randomized trials. In the article possibilities of traditional and modern approaches in relation to blood pressure lowering, maintenance of target organ protection and metabolic neutrality, influence on prognosis, maintenance of high antihypertensive treatment adherence in people with type 2 diabetes mellitus are discussed.

Key words: arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, antihypertensive therapy.

Статья поступила в редакцию: 07.09.11. и принята к печати: 10.10.11.

Артериальная гипертензия (АГ) при сахарном диабете (СД) является одним из наиболее распространенных, важных и корригируемых факторов кардиоваскулярного риска в клинической практике. Гипертензия — главный фактор риска развития и прогрессирования хронических осложнений у пациентов с сахарным диабетом [1]. Данные рандомизированных исследований убедительно свидетельствуют о пользе долговременного контроля артериального давления (АД) у больных СД [2], однако

целевой его диапазон активно обсуждается до сих пор. Современные международные рекомендации делают акцент на необходимости своевременного скрининга, оценки и тщательного лечения гипертензии с преимущественным контролем систолического АД [3]. Эксперты американской диабетологической ассоциации (ADA, 2010) в качестве верхней границы целевого уровня систолического и диастолического АД рассматривают значения 130 и 80 мм рт. ст., полученные в офисных усло-

виях. Целевые величины систолического АД обоснованы преимущественно результатами исследования UKPDS, а диастолического АД — данными исследования HOT.

4733 пациента с СД 2-го типа стали участниками недавно закончившегося исследования ACCORD-BP (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes — Blood Pressure), в котором были сравнены эффекты различных режимов антигипертензивной терапии — интенсивного подхода с достижением систолического АД менее 120 мм рт. ст. и стандартного подхода с достижением систолического АД менее 140 мм рт. ст. Первичная комбинированная конечная точка включала нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт и сердечно-сосудистую смертность. Средняя продолжительность наблюдения составила 4,7 года. После завершения первого года исследования среднее систолическое АД составило 133,5 и 119,3 мм рт. ст. в каждой когорте больных соответственно. По мере завершения исследования было установлено, что интенсивный подход снижения АД относительно традиционного подхода практически не влияет на ежегодную частоту общей смертности (увеличение на 7%; $p = 0,55$), уменьшает ежегодную частоту возникновения первичной комбинированной конечной точки на 12% ($p = 0,20$), ежегодную частоту инсультов на 41% ($p = 0,01$). В группе интенсивного лечения достоверно меньше оказался риск выявления протеинурии (6,6 и 8,7% соответственно, $p = 0,009$), однако риск возникновения нежелательных явлений был выше, чем в группе стандартной терапии. Так, например, частота симптомной гипотензии у первых составила 0,7%, а у вторых — 0,04% ($p < 0,0001$), риск брадикардии — 0,5 и 0,1% соответственно ($p = 0,02$). Таким образом, у больных СД 2-го типа обеспечение снижения систолического АД менее 120 мм рт. ст. не привело к улучшению общего прогноза по сравнению с более либеральным подходом контроля АД [4].

Польза тщательного контроля систолического кровяного давления в отношении профилактики макро- и микрососудистых осложнений, в частности инсульта и ретинопатии, была показана в восьмилетнем проекте UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), охватившем 1148 больных СД в сочетании с АГ [5]. Вместе с этим достоверных различий у изучаемых препаратов — ателолола и каптоприла выявлено не было, хотя пациенты, получавшие ателолол, достоверно чаще нуждались в увеличении доз пероральных сахароснижающих препаратов вследствие увеличения массы тела [6].

В исследовании HOT (The Hypertension Optimal Treatment Study) осуществлялось изучение пользы различных режимов интенсивности антигипертензивной терапии с использованием в качестве базисного препарата фелодипина у пациентов с АГ (средний возраст — 62 года; исходный уровень АД 170/105 мм рт. ст.), в число которых вошел 1501 больной СД 2-го типа. Было установлено, что частота возникновения главных сердечно-сосудистых событий в ходе пятилетнего наблюдения отчетливо зависит от уровня достигнутого диастолического АД (24,4, 18,6, 11,9 событий на 100 человеко-лет соответственно в группах лиц с СД при достигнутом диастолическом АД 85, 83, 81 мм рт. ст. соответственно) [7].

Ряд международных исследований позволил сформировать доказательную базу лечения гипертензии при СД. В исследовании SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) низкодозовая, основанная на приеме диуретика (хлорталидон), терапия оказалась достоверно более эффективной по сравнению с плацебо у пациентов пожилого возраста с изолированной систолической АГ в сочетании с СД 2-го типа в отношении риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений [8]. В пятилетнем исследовании Syst-Eur (Systolic Hypertension in Hypertension) проводилось сравнение антагониста кальция нитрендипина и плацебо у пожилых пациентов с изолированной систолической АГ, среди которых 492 человека страдали СД 2-го типа. Было установлено, что активная антигипертензивная терапия предупредила возникновение 178 главных сердечно-сосудистых событий на каждую тысячу больных указанной категории, то есть для предупреждения одного сердечно-сосудистого события требовалось пролечить шесть пациентов [9].

Сравнение эффективности ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) с терапией, основанной на применении бета-блокатора, с добавлением по необходимости диуретика у пациентов среднего возраста с АГ (в том числе 572 больных СД 2-го типа), осуществлялось в исследовании CAPPP (Captopril Prevention Project). Было установлено, что терапия каптоприлом ассоциировалась с достоверным уменьшением риска сердечно-сосудистых событий [10]. В субанализе исследования UKPDS, посвященном сравнению 20-летнего прогноза (1987–2007 гг.) у когорты больных с впервые выявленным СД, которым были назначены бета-блокаторы или ингибиторы АПФ, не только не продемонстрированы преимущества ингибиторов АПФ, но даже показан статистически достоверно меньший риск общей смертности в случае применения бета-блокаторов ($p = 0,047$) [11]. В исследовании STOP-2 (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2), участниками которого оказались 719 больных СД 2-го типа в возрасте 70 лет и старше, не было установлено достоверных преимуществ ни одного из трех подходов к лечению (бета-блокатор/диуретик, антагонист кальция, ингибитор АПФ) [12].

Пациенты с СД, имеющие высоконормальный уровень АД, также могут рассматриваться в качестве кандидатов для применения антигипертензивных средств. Результаты исследования HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) и его подисследования MICRO HOPE (Microalbuminuria, Cardiovascular and Renal Outcomes) показали, что лечение ингибитором АПФ рамиприлом по сравнению с плацебо существенно снижало риск сердечно-сосудистых событий (на 25%) и возникновения развернутой стадии нефропатии у пациентов с СД, имеющих в анамнезе сердечно-сосудистые события. 56% участников исследования имели повышенное АД. Несмотря на то, что проект HOPE не был посвящен полностью проблеме АГ, в нем удалось получить твердые доказательства пользы фармакологической блокады ренин-ангиотензиновой системы у лиц с СД 2-го типа, имеющих высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений [13]. В исследовании MICRO-HOPE (3557

пациентов, 4,5 года наблюдения) было установлено, что при практически одинаковых достигнутых значениях АД на фоне применения рамиприла и плацебо (142/79 и 142/80 мм рт. ст. соответственно) наблюдались достоверные различия в сердечно-сосудистой смертности, частоте возникновения инфаркта, инсульта, нефропатии в пользу ингибитора АПФ. Последнее убедительно подтверждает, что сам факт фармакологической блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в лечении больных СД играет весьма большое значение.

Среди более чем 9000 участников многоцентрового исследования LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction) с АГ и наличием электрокардиографических признаков гипертрофии левого желудочка 1195 пациентов имели документально подтвержденный диагноз СД 2-го типа. В ходе этого пятилетнего исследования было установлено, что общая смертность в ветви пациентов, получавших лозартан, оказалась достоверно (на 39 %) меньше по сравнению с ветвью, получавшей атенолол [14].

В исследовании ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) принимали участие 12063 пациента с АГ (36 % страдали СД 2-го типа), которые были рандомизированы на три группы (ветви хлорталидона, амлодипина, лизиноприла). Существенных различий в частоте возникновения общей и сердечно-сосудистой смертности, сердечно-сосудистых осложнений среди больных, получавших тот или иной вид терапии, выявлено не было [15]. Сходные результаты были получены в исследовании INSIGHT (Intervention as a Goal in Hypertension Treatment), в котором у части пациентов с гипертензией был СД 2-го типа (1302 человека). Нифедипин ГИТС оказался сопоставимым с так называемой традиционной терапией в отношении риска возникновения первичной комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки [16].

Диабетологические проекты показали необходимость комбинации антигипертензивных средств для достижения целевого АД. Так, среднее количество препаратов для достижения нормотензии составило 2,7 — в исследовании UKPDS, 2,7 — в исследовании IDNT, 2,8 — в исследовании ABCD, 3,3 — в исследовании HOT, 3,5 — в исследовании RENAAL.

В исследовании ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial), в котором принимали участие 19257 пациентов с АГ с тремя и более факторами сердечно-сосудистого риска и без ИБС (26 % исходно имели СД 2-го типа) была показана польза терапии, основанной на применении периндоприла и амлодипина по сравнению с терапией, основанной на применении атенолола с добавлением тиазидного диуретика, в отношении риска развития инсульта и общей смертности [17]. Исследование ASCOT было завершено досрочно ввиду явного расхождения общей выживаемости его участников. Превосходство режима, основанного на применении амлодипина, сохранялось в течение по меньшей мере 5,5 года наблюдения. Пациенты с СД, участвовавшие в этом исследовании, получили ту же самую пользу от активного лечения, что и лица без нарушений углеводного

обмена. Так, среди лиц с СД, получавших комбинацию ингибитора АПФ и антагониста кальция на 13 % ($p = 0,03$) реже встречались сердечно-сосудистые события [17].

В исследовании ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation) было установлено, что добавление фиксированной комбинации периндоприла и тиазидоподобного диуретика индапамида к стандартной антигипертензивной терапии, по сравнению с плацебо, обеспечивает улучшение кардиоваскулярного прогноза. Исследование ADVANCE оказалось весьма широкомасштабным проектом, в котором приняли участие 11140 больных с СД 2-го типа. Средний период наблюдения за пациентами составил 4,3 года. На финальном этапе исследования группа активного лечения характеризовалась достоверно более низкими показателями как систолического (134,7 и 140,3 мм рт. ст., $p < 0,001$), так и диастолического (74,8 и 77,0 мм рт. ст., $p < 0,001$) АД. Самый главный и практически значимый вывод данного исследования заключался в улучшении прогноза больных СД 2-го типа, получавших комбинацию периндоприла и индапамида. Так, риск сердечно-сосудистой смертности уменьшился на 18 % ($p = 0,027$), риск общей смертности — на 14 % ($p = 0,025$) в ветви активного лечения относительно ветви плацебо [18]. Вторым очевидным результатом, полученным в ходе исследования ADVANCE, имел отношение к регрессу проявлений нефропатии, в частности, к уменьшению новых случаев микроальбуминурии в группе активного лечения (на 21 %, $p < 0,0001$) по сравнению с плацебо. Особая польза применения комбинации периндоприла и индапамида была отмечена у участников исследования с фибрилляцией предсердий. Оказалось, что для предотвращения одной смерти от любых причин и одной сердечно-сосудистой смерти необходимо проводить активную антигипертензивную терапию в течение пяти лет соответственно у 39 и 42 пациентов с фибрилляцией предсердий, по сравнению с 84 и 120 пациентами без фибрилляции предсердий соответственно [19].

В исследовании ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patients Living With Systolic Hypertension) (60 % участников с СД 2-го типа) было выявлено, что фиксированная комбинация амлодипина и бенazeприла привела к относительному снижению риска сердечно-сосудистых событий по сравнению с фиксированной комбинацией бенazeприла и гидрохлортиазида [20]. Субанализ исследования ACCOMPLISH показал, что пациенты с СД, получавшие комбинацию бенazeприла и амлодипина, характеризовались достоверно меньшим риском возникновения неблагоприятных исходов со стороны почек (удвоение концентрации креатинина сыворотки, снижение скорости клубочковой фильтрации до 15 мл/мин/1,73 м² и менее, потребность в гемодиализе) по сравнению с больными, получавшими бенazeприл в сочетании с гидрохлортиазидом [21].

Фармакологическая блокада РААС обеспечивает не только антигипертензивные эффекты, но и эффекты, направленные на подавление инсулинорезистентности

и улучшение метаболизма глюкозы. Преимущество ингибиторов АПФ и блокаторов АТ1-рецепторов относительно иных режимов антигипертензивной терапии в профилактике возникновения СД достигает 20–40 % [22]. Применение блокаторов АТ1-рецепторов является наиболее выгодным (по меньшей мере безопасным) в метаболическом отношении, а также ассоциируется с наименьшим риском развития СД 2-го типа [23, 24]. В ряде исследований было установлено, что снижение АД на фоне применения сартанов имеет большее значение в отношении кардиоваскулярного прогноза у пациентов с СД, чем у лиц без диабета [25, 26].

В исследовании VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation) удалось установить преимущество валсартана относительно амлодипина у пациентов с АГ высокого сердечно-сосудистого риска с точки зрения выявления новых случаев СД 2-го типа [27]. Весьма ярким примером улучшения так называемого метаболического прогноза в зависимости от особенностей антигипертензивного лечения служит исследование ALPINE (Antihypertensive treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation), в котором приняли участие 392 нелеченых больных (средний возраст — 55 лет) со слабо и умеренно выраженной АГ (исходный средний уровень АД — 155/97 мм рт. ст.). Исследование ALPINE, продолжавшееся всего 1 год и досрочно завершившееся, показало, что комбинация атенолола и гидрохлортиазида ассоциировалась с восьмикратным (0,5 и 4,1 % соответственно, $p = 0,03$) увеличением риска возникновения СД 2-го типа по сравнению с комбинацией кандесартана и фелодипина при одинаковой степени снижения АД [28]. У пациентов группы, получавшей лечение, основанное на применении кандесартана, наблюдалась тенденция к снижению гликемии и уменьшению секреции инсулина, а у пациентов, принимавших терапию, базировавшуюся на применении гидрохлортиазида, отмечались обратные изменения, в результате чего были отмечены достоверные различия в величинах указанных показателей между участниками обеих когорт.

Исследование SCOPE (Study on COgnition and Prognosis in the Elderly) предполагало наблюдение за 4937 больными в возрасте 70–89 лет со слабо выраженной и умеренной АГ, разделенными на две группы в зависимости от схемы антигипертензивной терапии. В группу активного лечения вошло 2477 больных, которым был назначен кандесартан по 8–16 мг/сут, а группу сравнения составили 2460 больных, которым было назначено так называемое стандартное лечение. К исходу 48 недель наблюдения оказалось, что у лиц, получавших кандесартан, риск развития новых случаев СД на 20 % ниже, чем в группе стандартного лечения ($p > 0,05$) [29]. Применение кандесартана по сравнению с плацебо в программе CHARM (Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity) приводило к уменьшению частоты развития новых случаев СД у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Общее количество рандомизированных пациентов составило 7599 человек, средний период

наблюдения — 3,5 года, средний возраст участников исследования — 66 лет. В результате анализа метаболической составляющей исследования оказалось, что применение кандесартана ассоциировалось с уменьшением риска развития СД на 22 % относительно плацебо ($p = 0,02$) [30].

Вопрос о приоритете первоочередности назначения ингибиторов АПФ или сартанов у лиц с нарушениями углеводного обмена или высоким риском возникновения СД остается дискуссионным. Существует консенсус о назначении блокаторов АТ1-рецепторов пациентам, имеющим непереносимость ингибиторов АПФ [31]. К настоящему моменту мы располагаем данными о том, что блокаторы АТ1-рецепторов по крайней мере не уступают ингибиторам АПФ по способности предупреждать возникновение СД 2-го типа.

Мега-исследование ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) показало сопоставимость ($p > 0,05$) каждого из вариантов терапии в отношении частоты возникновения новых случаев СД 2-го типа у больных высокого кардиоваскулярного риска (рамиприл — 6,7 %; телмисартан — 7,5 %; рамиприл в сочетании с телмисартаном — 6,1 %). Вместе с этим все же следует подчеркнуть определенную метаболическую выгоду комбинации рамиприла и телмисартана, так как к моменту завершения исследования именно в этой группе пациентов наблюдалось наименьшее число лиц, имеющих диагноз СД 2-го типа (32,1 %) по сравнению с пациентами, получавшими рамиприл (36,6 %; $p = 0,06$) и телмисартан (37,8 %; $p < 0,05$). Кроме того, на финальном этапе исследования ONTARGET среди пациентов, получавших комбинацию рамиприла и телмисартана, отмечена более низкая встречаемость нарушения гликемии натощак по сравнению с группой больных, получавших рамиприл (20,1 и 22,3 % соответственно; $p = 0,012$) [32]. Мета-анализ исследований PRoFESS (Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes)/TRANSCEND (Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE inhibitor-intolerant subjects with cardiovascular Disease), общее число участников которых составило 26258 человек, позволил установить способность телмисартана уменьшить риск возникновения новых случаев СД 2-го типа относительно плацебо на 16 % ($p < 0,05$) [33]. Телмисартан позиционирован как препарат, являющийся лигандом рецепторов активации пролиферации пероксисом γ , влияющих на экспрессию гена, вовлеченного в регуляцию метаболизма углеводов и липидов. Предполагается, что телмисартан может способствовать уменьшению инсулинорезистентности у больных с нарушениями углеводного обмена и может быть рекомендован к активному применению при наличии метаболического синдрома [34].

В пятилетнем японском исследовании HIJ-CREATE study, в котором принимали участие 2049 пациентов с ишемической болезнью сердца (средний возраст — 65 лет), были оценены эффекты кандесартана и стандартной терапии, в 70 % случаев содержавшей ингибиторы АПФ. В ходе этого проекта была подтверждена эквива-

лентность обоих лечебных подходов в отношении риска сердечно-сосудистых осложнений, а также показано, что терапия кандесартаном достоверно снижает относительный риск выявления новых случаев СД [35].

Фармакологическая блокада РААС — ключевое звено нефропротекции у пациентов как с АГ, так и СД. Примером служит исследование BENEDICT, в котором приняли участие 1204 субъекта с АГ, СД 2-го типа и нормоальбуминурией. Четырехлетний период наблюдения позволил констатировать отчетливые преимущества ингибитора АПФ трандолаприла по сравнению с альтернативным лечением, представленным верапамилом, в отношении частоты возникновения новых случаев микроальбуминурии [36]. Новое исследование BENEDICT-B (281 пациент) было инициировано в интересах оценки важности добавления верапамила к трандолаприлу с точки зрения улучшения нефрологического прогноза у лиц с АГ в сочетании с СД 2-го типа и микроальбуминурией [37]. В ходе этого двухлетнего проекта была установлена эквивалентность позитивного влияния на состояние выделительной функции почек и степень альбуминурии комбинации трандолаприла и верапамила относительно монотерапии трандолаприлом. В то же время было показано, что лица, у которых отмечался регресс микроальбуминурии до уровня нормоальбуминурии, характеризовались достоверно лучшим сердечно-сосудистым прогнозом по сравнению с теми субъектами, у которых продолжала персистировать микроальбуминурия. Польза добавления верапамила к ингибитору АПФ в отношении риска кардиоваскулярных осложнений была очевидной лишь в том случае, если это обеспечивало дополнительное снижение уровня АД до оптимальных величин.

Достоверная польза подхода, основанного на фармакологической блокаде РААС, получена у больных диабетической нефропатией. В двухлетнем исследовании IRMA-2 (590 пациентов с АГ, СД 2-го типа и микроальбуминурией) было установлено, что применение ирбесартана относительно традиционной терапии обеспечило значимое уменьшение риска трансформации микроальбуминурии в протеинурию. При этом нефропротективный эффект напрямую зависел от дозы блокатора АТ1-ангиотензиновых рецепторов (300 мг/сут лучше, чем 150 мг/сут). Применение ирбесартана в суточной дозе 300 мг способствовало относительному сокращению риска возникновения первичной конечной точки на 70 % ($p < 0,001$) [38]. В исследовании IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) (1715 больных СД 2-го типа с протеинурией, 2,6 года наблюдения) ирбесартан на 23 % ($p = 0,006$) превзошел амлодипин в сроках возникновения первичной комбинированной конечной точки (удвоение креатинина сыворотки, развитие терминальной хронической почечной недостаточности или смерть от любых причин) [39]. В исследовании RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the A II Antagonist Losartan) (1513 пациентов с СД 2-го типа с протеинурией) было установлено преимущество лозартана над плацебо в отношении прогрессирования почечной дисфункции. Так, относительное снижение риска удвоения креатинина сыворотки составило 25 % ($p = 0,006$), развития терми-

нальной почечной недостаточности — 28 % ($p = 0,002$). Потребность в госпитализациях по поводу возникновения сердечной недостаточности оказалась на 32 % ($p = 0,005$) меньше в группе активного лечения [40].

В 52-недельном исследовании AMADEO (A trial to compare telMisartan 40 mg titrated to 80 mg versus losArtan 50 mg titrated to 100 mg in hypertensive type 2 DiabEtic patients with Overt nephropathy), в которое было включено 860 больных АГ в сочетании с диабетической нефропатией (протеинурия и уровень креатинина более 700 мг/дл), высоколипофильный телмисартан оказался достоверно эффективнее низколипофильного лозартана по влиянию на соотношение альбумин/креатинин мочи. Другими словами, телмисартан продемонстрировал лучший антипротеинурический эффект [41].

В исследовании TRANSCEND группа пациентов, получавших телмисартан, характеризовалась более выраженным снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по сравнению с лицами, получавшими плацебо в период от момента включения до финального визита (на 2,8 и 0,14 мл/мин соответственно, $p < 0,001$). Вместе с этим потребность в гемодиализе (0,2 и 0,3 % соответственно, $p = 0,333$), а также смертность от почечной недостаточности (1,93 и 1,68 % соответственно, $p = 0,475$) оказались сопоставимы в группах телмисартана и плацебо. Примечательно, что субанализ исследования применительно к лицам с исходно низкой СКФ (менее 60 мл/мин) показал практически одинаковую частоту общей смертности в группах телмисартана и плацебо (34,4 и 35,6% соответственно, $p = 0,62$), а это по меньшей мере свидетельствует о достаточной безопасности данного блокатора АТ1-рецепторов у больных хронической болезнью почек III стадии. Доля больных-участников исследования TRANSCEND, у которых в дальнейшем наблюдалась трансформация микроальбуминурии в макроальбуминурию, составила 9,8 % в группе телмисартана и 17,8 % в группе плацебо ($p = 0,02$) [42].

Блокаторы АТ1-рецепторов характеризуются наиболее высоким комплайнсом среди всех классов антигипертензивных средств [43]. Продолжительность следования врачебным рекомендациям была изучена при сравнительном анализе антигипертензивных препаратов разных классов, а также препаратов в пределах того или иного класса, проводившемся в Австралии в период 2004–2006 гг. База данных охватила информацию по 48960 больным АГ. Наиболее высокая длительность приема препаратов наблюдалась у сартанов и ингибиторов АПФ, в среднем составляя 20 месяцев, что, например, на 57 % превышало таковую у антагонистов кальция. Среди блокаторов АТ1-рецепторов наибольшая приверженность была присуща кандесартану и телмисартану, превышая таковую на 10–20 % у других сартанов [44]. Примером высокого комплайнса из практики многоцентровых исследований может служить приверженность к применению телмисартана в исследовании ONTARGET, в котором частота прерывания приема этого сартана на любом из этапов наблюдения оказалась достоверно ниже по сравнению с ингибитором АПФ ($p = 0,02$) [45].

Таким образом, в лечении пациентов с АГ в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа или высоким риском его развития важное значение имеет прежде всего тщательный контроль АД, нижний предел которого по-прежнему остается предметом дискуссий. С учетом необходимости извлечения позитивных эффектов, которые могут лежать за пределами лишь только снижения АД, при прочих равных обстоятельствах следует отдавать предпочтение фиксированным полноразовым комбинациям, основанным на фармакологической блокаде РААС, имеющим наилучший профиль переносимости и обеспечивающим более высокую приверженность к лечению артериальной гипертензии.

Литература

- Adler A.I. Treating high blood pressure in diabetes: the evidence // *Semin. Vasc. Med.* — 2002. — Vol. 2, № 2. — P. 127–137.
- Zanchetti A., Rui-lope L.M. Antihypertensive treatment in patients with type 2 diabetes mellitus: what guidance from recent controlled trials? // *J. Hypertens.* — 2002. — Vol. 20, № 11. — P. 2099–2110.
- Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document // *J. Hypertens.* — 2009. — Vol. 27, № 11. — P. 2121–2158.
- ACCORD Study Group, Cushman W.C., Evans G.W., Byington R.P. et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — Vol. 362, № 17. — P. 1575–1585.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular complications in type-2 diabetes: UKPDS 38 // *Br. Med. J.* — 1998. — Vol. 317, № 7160. — P. 703–713.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 39 // *Br. Med. J.* — 1998. — Vol. 317, № 7160. — P. 713–720.
- Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial // *Lancet.* — 1998. — Vol. 351, № 9118. — P. 1755–1762.
- Curb J.D., Pressel S.L., Cutler J.A. et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease in older diabetic patients with isolated systolic hypertension // *J. Am. Med. Assoc.* — 1996. — Vol. 276, № 23. — P. 1886–1892.
- Tuomilehto J., Rastenyte D., Birkenhager W.H. et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — Vol. 340, № 9. — P. 677–684.
- Niklason A., Hedner T., Niskanen L., Lanke J. Captopril Prevention Project Study Group. Development of diabetes is retarded by ACE inhibition in hypertensive patients — a subanalysis of the Captopril Prevention Project (CAPPP) // *J. Hypertens.* — 2004. — Vol. 22, № 3. — P. 645–652.
- Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A. et al. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 359, № 15. — P. 1565–1576.
- Lindholm L.H., Hansson L., Ekblom T. et al. Comparison of antihypertensive treatments in preventing cardiovascular events in elderly diabetic patients: results from the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2. STOP Hypertension-2 Study Group // *J. Hypertens.* — 2000. — Vol. 18, № 11. — P. 1671–1675.
- Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study 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. — Vol. 355, № 9200. — P. 253–259.
- Lindholm L.H., Ibsen H., Dahlöf B. et al. LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol // *Lancet.* — 2002. — Vol. 359, № 9311. — P. 1004–1010.
- 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 and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // *J. Am. Med. Assoc.* — 2002. — Vol. 288, № 23. — P. 2981–2997.
- Mancia G., Brown M., Castaigne A. et al. INSIGHT. Outcomes with nifedipine GITS or Co-amilofide in hypertensive diabetics and nondiabetics in Intervention as a Goal in Hypertension (INSIGHT) // *Hypertension.* — 2003. — Vol. 41, № 3. — P. 431–436.
- Dahlöf B., Sever P., Poulter N.R. et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial // *Lancet.* — 2005. — Vol. 366, № 9489. — P. 895–906.
- Patel A., ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S., Chalmers J., Neal B. et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomized controlled trial // *Lancet.* — 2007. — Vol. 370, № 9590. — P. 829–840.
- Du X., Ninomiya T., de Galan B. et al. Risks of cardiovascular events and effects of routine blood pressure lowering among patients with type 2 diabetes and atrial fibrillation: results of the ADVANCE study // *Eur. Heart J.* — 2009. — Vol. 30, № 9. — P. 1128–1135.
- Weber M.A., Bakris G.L., Jamerson K. et al. Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2010. — Vol. 56, № 1. — P. 77–85.
- Bakris G., Sarafidis P.A., Weir M.R. et al. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomized controlled trial // *Lancet.* — 2010. — Vol. 375, № 9721. — P. 1173–1181.
- Lindholm L.H. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis // *Lancet.* — 2005. — Vol. 366, № 9496. — P. 1545–1553.
- Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *J. Hypertens.* — 2007. — Vol. 25, № 6. — P. 1105–1187.
- Elliott W.J., Meyer P.M. Incident diabetes in clinical trials of anti-hypertensive drugs: a network meta-analysis // *Lancet.* — 2007. — Vol. 369, № 9557. — P. 201–207.
- Lam S.K., Owen A. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs // *Lancet.* — 2007. — Vol. 369, № 9572. — P. 1513–1514.
- MacDonald M.R., Petrie M.C., Varyani F. et al. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program // *Eur. Heart J.* — 2008. — Vol. 29, № 11. — P. 1377–1385.
- Julius S., Weber M.A., Kjeldsen S.E. et al. The Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation (VALUE) trial: outcomes in patients receiving monotherapy // *Hypertension.* — 2006. — Vol. 48, № 3. — P. 385–391.
- Lindholm L.H., Persson M., Alanpovic P., Carlberg B., Svensson A., Samuelsson O. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results in the antihypertensive treatment and lipid profile in the North of Sweden efficacy evaluation (ALPINE-study) // *J. Hypertens.* — 2003. — Vol. 21, № 8. — P. 1563–1574.
- Papademetriou V., Farsang C., Elmfeldt D. et al. Stroke prevention with the angiotensin II type 1-receptor blocker candesartan in elderly patients with isolated systolic hypertension: the Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2004. — Vol. 44, № 6. — P. 1175–1180.
- Pfeffer M.A., Swedberg K., Granger C.B. et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall program // *Lancet.* — 2003. — Vol. 362, № 9386. — P. 759–766.
- Barnett A.H., Bain S.C., Bouter P. et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 351, № 19. — P. 1952–1961.
- Yusuf S., Diener H.C., Sacco R.L. et al. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 359, № 12. — P. 1225–1237.

33. Kurtz T.W., Klein U. Next generation multifunctional angiotensin receptor blockers // *Hypertens Res.* — 2009. — Vol. 32, № 10. — P. 826–834.
34. Kurtz T.W. Treating the metabolic syndrome: telmisartan as a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activator // *Acta Diabetol.* — 2005. — Vol. 42, Suppl. 1. — P. S9–S16.
35. Kasanuki H., Hagiwara N., Hosoda S. et al. Angiotensin II receptor blocker-based vs. non-angiotensin II receptor blocker-based therapy in patients with angiographically documented coronary artery disease and hypertension: the Heart Institute of Japan Candesartan Randomized Trial for Evaluation in Coronary Artery Disease (HIJ-CREATE) // *Eur. Heart J.* — 2009. — Vol. 30, № 10. — P. 1203–1212.
36. Ruggenenti P., Fassi A., Ilieva A.P. et al. for the Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 351, № 19. — P. 1941–1951.
37. Ruggenenti P., Fassi A., Llieva A. et al. Effects of verapamil added-on trandolapril therapy in hypertensive type 2 diabetes patients with microalbuminuria: the BENEDICT-B randomized trial // *J. Hypertens.* — 2011. — Vol. 29, № 2. — P. 207–216.
38. Parving H.H., Lehnert H., Bröchner-Mortensen J., Gomis R., Andersen S., Arner P.; Irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria study group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 345, № 12. — P. 870–878.
39. 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.
40. Brenner B.M., Cooper M.E., de Zeeuw D. et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 345, № 12. — P. 861–869.
41. Bakris G., Burgess E., Weir M. et al. Telmisartan is more effective than losartan in reducing proteinuria in patients with diabetic nephropathy // *Kidney Int.* — 2008. — Vol. 74, № 3. — P. 364–369.
42. Mann J. F.E., Schmieder R.E., Dyal L. et al. Effect of telmisartan on renal outcomes. A randomized trial // *Ann. Intern. Med.* — 2009. — Vol. 151, № 1. — P. 1–10.
43. Bramlage P., Hasford J. Blood pressure reduction, persistence and costs in the evaluation of antihypertensive drug treatment — a review // *Cardiovasc. Diabetol.* — 2009. — Vol. 8. — P. 18.
44. Simons L.A., Ortiz M., Calcino G. Persistence with antihypertensive medication: Australia-wide experience, 2004–2006 // *Med. J. Aust.* — 2008. — Vol. 188, № 4. — P. 224–227.
45. The ONTARGET Investigators, Yusuf S., Teo K.K., Pogue J. et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 358, № 15. — P. 1547–1559.