# Желаемые уровни артериального давления у больных сахарным диабетом 2-го типа или с нарушением толерантности к глюкозе: результаты стандартного мета-анализа и байесовского мета-анализа, выполненного с использованием модели случайных эффектов

Источник: *Bangalore S., Kumar S., Lobach I., Messerli F.H.* Blood Pressure Targets in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus/ Impaired Fasting Glucose: Observations From Traditional and Bayesian Random-Effects Meta-Analyses of Randomized Trials. Circulation 2011;123:2776—2778

**Полученные данные позволяют предположить, что у больных сахарным диабетом 2-го типа, а также у больных с нарушенной толерантностью к глюкозе или повышенным уровнем глюкозы в крови натощак приемлемым желаемым уровнем систолического артериального давления (САД) может быть САД в диапазоне 130—135 мм рт.ст. Однако последствия более интенсивного снижения САД (менее 130 мм рт.ст.) по-разному влияли на риск развития осложнений, обусловленный поражением органов-мишеней: риск развития инсульта продолжал снижаться, но риск развития других осложнений макро- и микрососудистых заболеваний (осложнений заболеваний сердца, почек и сетчатки) не снижался, при этом частота развития тяжелых побочных эффектов даже увеличивалась.**

АГТ — антигипертензивная терапия
АД — артериальное давление
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИАГТ — интенсивный режим антигипертензивной терапии
ПУГКН — повышенный уровень глюкозы в крови натощак
САД — систолическое артериальное давление
СД — сахарный диабет
САГТ — стандартный режим антигипертензивной терапии
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания

**Предпосылки к проведению мета-анализа**

В соответствии с Седьмым докладом Объединенного национального комитета США по профилактике, выявлению, оценке и лечению артериальной гипертонии желаемым уровнем систолического артериального давления (САД) рекомендуется считать менее 140 мм рт.ст. у больных с артериальной гипертонией в целом и менее 130 мм рт.ст. у больных сахарным диабетом (СД) и заболеваниями почек [1]. Такая тактика более активного снижения АД у больных СД была повторена и в других наиболее важных национальных и международных рекомендациях [2—4]. Однако обоснованность более низких желаемых уровней АД у таких больных подтверждается лишь ограниченными данными.

В ходе выполнения исследования ACCORD BP (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Blood Pressure) оценивали влияние снижения САД до желаемого уровня менее 120 мм рт.ст. по сравнению со стандартным режимом антигипертензивной терапии (САГТ) со снижением АД до желаемого уровня менее 140 мм рт.ст. на частоту развития тяжелых осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [5]. По данным анализа, выполненного через 4,7 года наблюдения, применение интенсивного режима антигипертензивной терапии (ИАГТ) не приводило к снижению комбинированного показателя частоты развития осложнений ССЗ. Однако на фоне применения ИАГТ отмечалось снижение риска развития инсульта [5]. В группе САГТ и группе ИАГТ через 1 год уровень САД достигал 133,5 и 119,0 мм рт.ст. соотв. Такие результаты заставляют задуматься о том, каким должен быть желаемый уровень САД у больных СД: менее 140 мм рт.ст. в соответствии со стандартным уровнем САД у всех больных с артериальной гипертонией в отсутствие высокого риска развития осложнений ССЗ, или менее 130 мм рт.ст. в соответствии с большинством национальных и международных рекомендаций, или менее 120 мм рт.ст. на основании данных о статистически значимом снижении риска развития инсульта в группе ИАГТ в исследовании ACCORD-BP?

**Цель анализа**

Оценить оптимальные желаемые уровни АД у больных СД 2-го типа, а также у больных с повышенным уровнем глюкозы в крови натощак (ПУГКН) и больных с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ), т.е. при состояниях, которые объединяют в единый континуум, включающий резистентность к инсулину и СД.

**Материал и методы анализа**

Поиск соответствующих РКИ проводили в базах данных PUBMED, EMBASE и CENTRAL по ключевым терминам «diabetes» и «diabetes mellitus» за период с 1965 г. по октябрь 2010 г. Кроме того, выполняли анализ ссылок в найденных обзорных статьях, ранее выполненных мета-анализах и отчетах об оригинальных исследованиях, которые выявляли с помощью электронного поиска. Поиск не ограничивали статьями, опубликованными на определенных языках. С авторами публикаций связывались в тех случаях, когда результаты были недостаточно понятны или в статьях не приводились необходимые данные. Для включения в анализ публикации должны были удовлетворять следующим критериям: 1) РКИ, включавшие больных СД 2-го типа, с ПУГКН или НТГ; 2) предоставление

данных о частоте развития неблагоприятных клинических исходов, которые оценивались в течение 1 года наблюдения или более; 3) включение не менее 100 больных; 4) достижение уровня САД 140 мм рт.ст. или менее в обеих группах. Кроме того, поскольку цель анализа включала оценку частоты развития неблагоприятных клинических исходов в зависимости от желаемых уровней АД, использовали также дополнительные критерии отбора РКИ для анализа: 1) достижение в группе ИАГТ уровня САД 135 мм рт.ст. или менее; достижение уровня САД в группе САГТ 140 мм рт.ст. или менее; 3) различие между группой ИАГТ и группой САГТ по уровню САД не менее 3 мм рт.ст. Данная точка разделения для различий между группами по уровню САД была выбрана потому, что такое наименьшее различие по нему требуется для того, чтобы добиться снижения риска развития осложнений ССЗ [6]. В анализ не включали исследования, в которых различия между группами по уровню АД не достигали статистической значимости (т.е. были менее 3 мм рт.ст.). Например, исследование не включали в анализ, если в ходе его выполнения оценивали эффективность применения двух антигипертензивных препаратов, но рекомендовали в обеих группах увеличивать дозу антигипертензивных средств или добавлять другие препараты с целью достижения одинакового уровня САД, так как предполагалось, что результаты таких исследований не будут предоставлять данные о желаемых уровнях АД.

Специально для данного анализа были приняты критерии определения группы ИАГТ, в которой в конце исследования достигался уровень САД 135 мм рт.ст. и менее, и группы САГТ, в которой достигнутый к концу исследования уровень САД был 140 мм рт.ст. или менее. Следует отметить, что такие критерии основывались на результатах оценки средних достигнутых уровней АД, были приняты специально для использования в ходе выполнения данного мета-анализа и не обязательно использовались в анализируемых РКИ как критерии следования определенной тактике лечения (т.е. не во всех исследованиях изучалась эффективность применения более или менее интенсивной антигипертензивной терапии).

В ходе выполнения мета-анализа оценивали частоту развития макро- и микрососудистых осложнений в отдаленные сроки наблюдения. К макрососудистым осложнениям относили смерть от любой причины, смерть от осложнений ССЗ, развитие инфаркта миокарда, инсульта, сердечной недостаточности, стенокардии и выполнение реваскуляризации. Микрососудистые осложнения включали развитие микроальбуминурии, явной нефропатии, терминальной стадии хронической почечной недостаточности и/или выполнения гемодиализа, увеличение в 2 раза концентрации креатинина в крови, развитие нейро- и ретинопатии. Кроме того, оценивали различия между группами по частоте развития тяжелых побочных эффектов (ПЭ). Такие эффекты определялись по-разному: как ПЭ, угрожающие жизни, вызывающие стойкую инвалидность, обусловливающие потребность в госпитализации или необходимость отмены исследуемого препарата.

В соответствии с рекомендациями Кокрановского сотрудничества и положениями PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) [7, 8] мета-анализ выполняли исходя из допущения, что все больные получали назначенное лечение, с помощью стандартного пакета программ Stata версия 9.0 (Stata Corp, Колледж Стейшн, штат Техас). Гетерогенность оценивали с помощью критерия $I^2$; при $I^2$ менее 25% гетерогенность считалась низкой, а при $I^2$ более 75% — высокой. ОШ рассчитывали с помощью метода Пето, который сочетали с оптимальным методом при относительно небольшом числе клинических исходов в отдельных исследованиях. Систематическую ошибку, связанную с преимущественным опубликованием положительных результатов исследований, оценивали визуально с помощью воронкообразного графика результатов испытаний или с помощью критерия Бега и взвешенного регрессионного критерия Эггера [9]. Анализ выполняли после предварительной стратификации исследований в зависимости от достигнутого уровня САД в группе ИАГТ: более 130 мм рт.ст., но не более 135 мм рт.ст. (подгруппа умеренно интенсивной антигипертензивной терапии — АРТ) или 130 мм рт.ст. и менее (группа более интенсивной АРТ).

Для оценки связи между уровнем САД и частотой развития неблагоприятных клинических исходов выполняли мета-регрессионный анализ. В ходе его выполнения среднее достигнутое САД использовали как непрерывные данные. Для расчета аддитивного (между исследованиями) компонента дисперсии $\tau^2$ для мета-регрессионного анализа использовали остаточное максимальное правдоподобие. Бутстрэп-анализ выполняли с помощью перестановочного критерия Монте Карло для мета-регрессионного анализа с использованием 10 000 случайных перестановок [10].

В мета-анализах клинических испытаний с дихотомическими исходами, как в описанных ранее случаях, нормальное приближение к суммарному лечебному эффекту в каждом исследовании может быть неприемлемым в случаях, когда в мета-анализ включаются небольшие исследования или отмечаемый риск развития неблагоприятных исходов близок к 0 или 1. Чтобы избежать этого, можно непосредственно использовать биномиальное распределение при анализе данных самого исследования в соответствии с методом, описанным D. Warn и соавт.[11]. Преимущества байесовских методов включают моделирование структуры, которая позволяет преодолеть трудности, возникающие при анализе небольших исследований, а также возможность учета распределений, отличных от нормального, для случайных эффектов [11]. Все виды байесовского анализа выполняли с помощью пакета программ WinBUGS версия 1.4.3.

Анализ чувствительности проводили для следующих подгрупп исследований: РКИ с низким и высоким риском систематических ошибок; РКИ, в ходе которых оценивалась тактика снижения АД менее определенного уровня, и РКИ, в ходе которых такая тактика не оценивалась. Кроме того, выполняли анализ чувствительности с включением РКИ, в которые включались больные с НТГ и/или ПУГКН, и исключением из анализа таких РКИ. Различия между подгруппами констатировали на основании результатов теста на взаимодействие. Считали, что при $p<0,10$ эффект лечения различается между РКИ, включенных в анализируемые подгруппы.

**Результаты**

В результате поиска было найдено 1330 РКИ, из которых 13 РКИ удовлетворяли критериям включения и были включены в мета-анализ [5, 12—24]. Следует отметить, что в анализ были включены данные об отдельных больных, участвовавших в исследовании ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial),

у которых были впервые выявлены нарушения углеводного обмена [13]. Кроме того, в анализ были включены данные об отдельных участниках исследования ACCORD-Eye [17], у которых анализировалась частота развития осложнений ретинопатии. В анализ не были включены 6 РКИ [25—30] из-за несоответствия хотя бы одному критерию уровня АД, причем большинство этих исследований не соответствовали и другим критериям включения. Только 3 из этих 6 РКИ не были включены в анализ на основании того, что различие между группами по уровню САД было менее 3 мм рт.ст.

Основные характеристики включенных в анализ исследований представлены в таблице. В целом в 13 РКИ были включены 37 736 участников: в группу ИАГТ 19 042 (50,5%) и в группу САГТ 18 042 (49,5%) участников, которых наблюдали в течение 4,8±1,3 года (взвешенная средняя продолжительность наблюдения). Из 13 РКИ только в 5 РКИ в соответствии с протоколом оценивалась тактика снижения АД менее определенного уровня (сравнение ИАГТ и САГТ) [5, 19, 21, 24, 31]. Больные с НТГ включались в исследования DREAM (Diabetes Reduction Assessment With Ramipril and Rosiglitazone Medication) и NAVIGATOR (Nateglinide and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research). Следует отметить, что в группе САГТ в исследовании R. Fogari и соавт. [20] достигнутый уровень САД 140,4 мм рт.ст. был близок к пороговому уровню 140 мм рт.ст. и менее; поэтому это РКИ было включено в анализ. Кроме того, в ходе выполнения исследования ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron-MR Controlled Evaluation) в группе ИАГТ в течение большей части периода наблюдения уровень САД находился в диапазоне от 134 до 135 мм рт.ст.

Из 13 РКИ, включенных в анализ, низкий риск систематических ошибок был определен для 9 РКИ. Остальные РКИ имели неопределенный или высокий риск систематических ошибок.

У больных, включенных в группы ИАГТ, по сравнению с больными, включенными в группы САГТ, лечение сопровождалось снижением общей смертности на 10%, которое обеспечивалось в основном за счет РКИ, в которых достигнутый уровень САД был более 130 мм рт.ст., но не превышал 135 мм рт.ст. (подгруппа умеренно интенсивной АГТ). Результаты теста на взаимодействия достигали статистической значимости (p=0,09), так что результаты точечной оценки были прямо противоположны для больных с уровнем САД 130 мм рт.ст. или менее и больных с уровнем САД более 130 мм рт.ст., но менее 135 мм рт.ст. Результаты такого анализа свидетельствовали об отсутствии гетерогенности ($I^2$=0,0%) и риск систематических ошибок был статистически незначимым.

Не отмечалось статистически значимых различий между группами по смертности от осложнений ССЗ, а также по частоте развития инфаркта миокарда и сердечной недостаточности. Однако результаты точечной оценки свидетельствовали о более благоприятной тенденции в частоте развития таких исходов в группах ИАГТ, которая обеспечивалась в основном за счет РКИ, в которых достигнутый уровень САД был более 130 мм рт.ст., но не превышал 135 мм рт.ст. (подгруппа умеренно интенсивной АГТ). Результаты оказались сходными при сравнении ИАГТ и умеренно интенсивной АГТ (p>0,10 для взаимодействия для всех сравнений). Отмечалась слабовыраженная и умеренная гетерогенность ($I^2$=6,8; 0,0 и 47,5% соотв.), а риск систематических ошибок был статистически незначимым.

В группе ИАГТ по сравнению с группой САГТ выявлено снижение на 17% шансов развития инсульта; причем более выраженное преимущество было отмечено в исследованиях, в ходе которых достигался уровень САД 130 мм рт.ст. и менее (p=0,005 для взаимодействия): в подгруппах с таким достигнутым уровнем САД по сравнению с группой САГТ шанс развития инсульта снижался на 47%. Гетерогенность либо отсутствовала, либо была слабовыраженной ($I^2$=27,0%), а риск систематических ошибок был статистически незначимым.

Не отмечено статистически значимых различий между двумя группами по частоте развития стенокардии (ОШ=1,07 при 97% ДИ от 0,92 до 1,24) или выполнения реваскуляризации (ОШ=0,97 при 95% ДИ от 0,85 до 1,12) при сходных результатах в подгруппах ИАГТ и умеренно интенсивной АГТ (p>0,10 для взаимодействия при всех сравнениях).

Результаты анализа оказались сходными и по данным анализа чувствительности, выполненного с помощью байесовской модели случайных эффектов. Эти данные свидетельствовали о снижении шансов смерти от любой причины на 11%, а также шансов развития инсульта на 30% в группах ИАГТ по сравнению с группами САГТ в отсутствие статистически значимых различий по частоте развития других неблагоприятных клинических исходов.

Лишь в небольшом числе РКИ сообщалось о развитии тяжелых ПЭ. В целом в группах ИАГТ отмечалось увеличение частоты развития ПЭ (ОШ=1,20 при 95% ДИ от 1,08 ДО 1,32), которое было более выраженным в РКИ с ИАГТ (при снижении САД до 130 мм рт.ст. и менее) по сравнению с РКИ с умеренно интенсивной АГТ и достигало 40% (ОШ=1,40 при 95% ДИ от 1,19 до 1,64; p=0,01 для взаимодействия). В ходе выполнения такого анализа была выявлена статистически значимая гетерогенность ($I^2$=78,8%).

В группах ИАГТ по сравнению с группами САГТ отмечалось статистически значимое снижение на 17% шанса развития микроальбуминурии (ОШ=0,83 при 95% ДИ от 0,77 до 0,89). Кроме того, в группах ИАГТ по сравнению с группами САГТ отмечалось снижение на 27% шанса развития явной нефропатии; причем более выраженное снижение выявлялось в подгруппе более интенсивной АГТ, в которой по сравнению со САГТ шанс развития явной нефропатии снижался на 36% (p=0,06 для взаимодействия). Однако в ходе выполнения такого анализа выявлялась умеренно выраженная гетерогенность ($I^2$=61,3%). Другие показатели выраженности нефропатии, такие как частота развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности и/или выполнения гемодиализа или увеличения концентрации креатинина в крови в 2 раза статистически значимо не различались между группами, но только в отдельных исследованиях сообщалось о развитии таких исходов. Кроме того, результаты анализа чувствительности с помощью байесовской модели случайных эффектов также не выявляли статистически значимых различий между группами по частоте развития таких исходов.

Не отмечено статистически значимых различий между группами и по частоте развития осложнений ретинопатии (ОШ=0,93 при 95% ДИ от 0,83 до 1,05) при низкой гетерогенности ($I^2$=21,5%) и сходных результатах в подгруппах более интенсивной АГТ и умеренно интенсивной

АГТ (p=0,36 для взаимодействия). В отчетах о 3 РКИ сообщалось о риске развития нейропатии, но статистически значимых различий между двумя группами по частоте развития такого осложнения не отмечалось (ОШ=1,26 при 95% ДИ от 0,98 до 1,62) при умеренной гетерогенности ($I^2$=26,9%), но сходных результатах в подгруппах более интенсивной АГТ и умеренно интенсивной АГТ (p=0,16 для взаимодействия). В ходе анализа чувствительности с помощью байесовской модели случайных эффектов также не выявляли статистически значимых различий между группами по частоте развития таких осложнений.

Результаты оценки связи между достигнутым уровнем САД (в группах ИАГТ) и риском развития макро- и микрососудистых осложнений для большинства таких осложнений (кроме инсульта) не подтверждали гипотезу о том, что чем ниже уровень САД, тем ниже риск развития соответствующих осложнений. Только риск развития инсульта был тем ниже, чем ниже был достигнутый уровень САД; причем преимущество снижения САД сохранялось даже при снижении САД менее 120 мм рт.ст. Дисперсия между исследованиями ($\tau^2$), оцениваемая с помощью остаточного максимального правдоподобия, была равна 0, а процент остаточной дисперсии, обусловленной гетерогенностью, был 0,0%. С помощью перестановочного критерия Монте Карло с использованием 10 000 случайных перестановок было получено значение p=0,035 (стандартная ошибка 0,0018) для приведенного ранее анализа. Для каждого снижения САД на 1 мм рт.ст. шанс развития инсульта снижался на 3% (при 95% ДИ от 1 до 7%). Результаты анализа чувствительности с помощью байесовской модели случайных эффектов были сходными. Результаты анализа в подгруппах существенно не различались от приведенных ранее данных.

**Вывод**

Полученные данные позволяют предположить, что у больных СД 2-го типа, а также у больных с НТГ или ПУГКН приемлемым может быть желаемый уровень САД в диапазоне 130—135 мм рт.ст. Однако последствия более интенсивного снижения САД (менее 130 мм рт.ст.) поразному влияли на риск развития осложнений, обусловленный поражением органов-мишеней: риск развития инсульта продолжал снижаться, однако положительного влияния такого снижения САД на риск развития других осложнений макро- и микрососудистых заболеваний (осложнений заболеваний сердца, почек и сетчатки) не выявлено, в то же время частота развития тяжелых ПЭ даже увеличивалась.

## *Комментарий*

Наиболее важный результат представленного мета-анализа состоит в том, что у больных СД 2-го типа, с ПУГКН или НТГ невозможно найти единый оптимальный желаемый уровень САД. Интенсивное снижение АД (до 135 мм рт.ст. или менее) по сравнению со стандартной тактикой снижения АД (до 140 мм рт.ст. или менее) сопровождалось статистически значимым снижением частоты развития макрососудистых осложнений (снижение общей смертности и частоты развития инсульта), но сопровождалось увеличением частоты развития ПЭ. Несмотря на то что обоснованность принципа «чем ниже, тем лучше» была подтверждена для снижения частоты развития инсульта (даже при достижении уровня САД менее 120 мм рт.ст.), ее не удалось подтвердить для осложнений заболеваний сердца, почек или сетчатки. Таким образом, снижение САД менее 130 мм рт.ст. приводит к разнонаправленному влиянию на риск развития нарушения функции органов-мишеней; при этом продолжается снижение риска развития инсульта, но увеличивается частота развития ПЭ в отсутствие дополнительных преимуществ от снижения риска развития других осложнений ССЗ.

Известно, что у больных СД 2-го типа повышен риск развития осложнений ССЗ, и даже считалось, что у больных СД 2-го типа риск развития осложнений ишемической болезни сердца (ИБС) такой же высокий, как у больных с установленным диагнозом ИБС. В связи с этим в соответствии с наиболее важными национальными и международными рекомендациями считались обоснованными более низкие желаемые уровни АД (менее 130/80 мм рт.ст.) для больных СД [1—4].

Следует отметить, что ИАГТ не лишен недостатков. Так, в ходе выполнения исследования ACCORD риск развития тяжелых ПЭ был в 2,6 раза выше в группе ИАГТ по сравнению с группой САГТ, при увеличении частоты развития артериальной гипотонии и гиперкалиемии в 17 и 10 раз соответственно. Однако абсолютное число таких ПЭ в целом было небольшим. Более того, у больных ИБС отмечалась J-образная зависимость между достигнутым уровнем АД (особенно диастолического) и риском развития осложнений ССЗ, так что более низкий уровень АД сопровождался увеличением риска развития осложнений [32]. Независимо от гипотезы J-образной зависимости, в соответствии с принципом primum nonnocere для того, чтобы получить одобрение к использованию тактики ИАГТ, необходимо предварительно доказать ее преимущества.

Результаты представленного мета-анализа свидетельствуют о сложной связи между уровнем САД и снижением риска развития осложнений, обусловленных поражением органов-мишеней. Для осложнений макрососудистых заболеваний применение ИАГТ (со снижением САД до 135 мм рт.ст. или менее) сопровождалось снижением общей смертности и риска развития инсульта. Несмотря на линейную связь между уровнем САД и риском развития инсульта (более низкий уровень АД действительно был более благоприятным в плане снижения риска его развития), это не относится к общей смертности и частоте развития других осложнений заболевания сердца. Дальнейшее снижение САД менее 130 мм рт.ст. не приводило к дополнительным преимуществам; причем точечная оценка ОШ смерти была прямо противоположна таковой в подгруппе умеренно интенсивной АГТ (более 130, но не более 135 мм рт.ст.). Следует отметить, что в исследовании ACCORD группы ИАГТ и САГТ статистически значимо не различались как по общей смертности (1,28 и 1,9% в год соотв.; p=0,55), так и смертности от осложнений ССЗ (0,52 и 0,49% в год соотв.; p=0,74). В связи с этим возникает вопрос, существует ли относительно плоская часть кривой,

отражающей связь между уровнем САД и частотой развития осложнений ССЗ, которая соответствует отсутствию как дополнительных преимуществ, так и отрицательных последствий изменения САД. Результаты анализа данных об участниках исследований TNT (Treating to NewTargets) [33] и PROVE IT TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy — Thrombolysis in Myocardial Infarction 22) [34] свидетельствовали о J-образной зависимости между уровнем АД и риском развития осложнений ССЗ. Однако в диапазоне САД от 110 до 140 мм рт.ст. часть кривой, отражающей связь между уровнем САД и частотой развития осложнений ССЗ, была относительно плоской, а увеличение риска развития таких осложнений отмечалось при снижении САД менее 110 мм рт.ст. Однако при снижении САД менее 130 мм рт.ст. может быть разнонаправленное влияние на поражение органов-мишеней, так что врачи должны осознавать возможность увеличения риска развития ПЭ, а, возможно, и частоты развития осложнений ССЗ при таком снижении САД. Полученные в ходе представленного мета-анализа данные в целом совпадают с результатами мета-анализа, выполненного Объединением исследователей гипотензивной терапии [35].

В ходе обучения врачей обычно указывают на то, что тщательное снижение уровня АД приводит к снижению риска развития макрососудистых осложнений, в то время как тщательное снижение уровня глюкозы в крови необходимо для снижения риска развития микрососудистых осложнений. Результаты представленного мета-анализа позволяют предположить, что частота развития определенных осложнений почечных заболеваний снижается за счет применения более интенсивной АГТ, но снижение риска развития таких осложнений по данным анализа, выполненного с помощью байесовской модели случайных эффектов, становилось недостаточно однородным. С учетом умеренной или выраженной гетерогенности при выполнении большинства анализов частоты развития микрососудистых осложнений использование модели случайных эффектов представляется наиболее обоснованным, так что полученные с помощью нее результаты могут указывать на отсутствие преимуществ применения ИАГТ для снижения риска развития микрососудистых осложнений.

Следует, однако, отметить, что представленный мета-анализ имеет ряд недостатков. Так, в отчетах не обо всех РКИ, включенных в анализ, сообщалось о частоте развития всех неблагоприятных клинических исходов. В ходе выполнения анализа в подгруппах могли применяться множественные сравнения, поэтому такой анализ следует считать вторичным, а его результаты можно использовать только для выдвижения гипотез. В ходе выполнения мета-анализа авторы по нескольким причинам сравнивали эффективность использования желаемого уровня САД 140 мм рт.ст. и менее с уровнем 135 мм рт.ст. и менее, а не с уровнем 130 мм рт.ст. и менее. Во-первых, в задачи мета-анализа входило включение в анализ как можно большего числа РКИ, но число таких РКИ было бы ограничено, если бы критерий включения по достигнутому уровню САД ограничивался 130 мм рт.ст. Во-вторых, в ходе мета-анализа предполагалось проверить, имеются ли доказательства эффективности снижения САД хотя бы до уровня 135 мм рт.ст. И в-третьих, точка разделения для авторов мета-анализа была не так важна, поскольку в ходе выполнения регрессионного анализа среднее достигнутое АД включали в анализ как непрерывные данные, а сделанные выводы и рекомендации основываются на результатах такого анализа. Более того, группа ИАГТ была дополнительно стратифицирована на подгруппу более интенсивной АГТ (достигнутое САД 130 мм рт.ст. и менее) и умеренно интенсивной АГТ (САД более 130 мм рт.ст., но не более 135 мм рт.ст.). Следует отметить, что в некоторых РКИ средний достигнутый уровень САД в группе САГТ был ниже, чем достигнутое САД в группах ИАГТ в других РКИ. Более того, выполнение регрессионного анализа, включающего уровни САД как непрерывные данные, позволяет учитывать такие особенности; следовательно, в ходе такого анализа получают данные о желаемых уровнях АД. Нельзя не отметить также, что участники РКИ, в ходе которых не оценивались последствия снижения АД до определенного уровня, наиболее часто принимали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, поэтому положительное влияние терапии на частоту развития определенных клинических исходов могло быть обусловлено в большей степени влиянием приема препарата, относящегося к такому классу, а не снижением АД как такового. Следует также отметить, что анализ основывался на данных о достигнутом уровне АД, так что многие факторы, включая выживаемость, могли влиять на достигнутый к концу исследования уровень АД. РКИ, включенные в мета-анализ, различались по определению учитываемых ПЭ и нежелательных явлений, а в отчетах об исследованиях не всегда указывались подробно их компоненты, что затрудняло выполнение дополнительного анализа.

Таким образом, представленные результаты мета-анализа позволяют предположить, что применение ИАГТ (достижение САД 135 мм рт.ст. и менее) приводит к снижению риска развития макрососудистых осложнений (смерть, инсульт) у больных СД 2-го типа, с ПУГКН или НТГ. Желаемые уровни САД в диапазоне от 130 до 135 мм рт.ст. сходны с уровнем САД 133,5 мм рт.ст., который был достигнут в ходе выполнения исследования ACCORD BP, поэтому могут считаться приемлемыми, а возможность использования более низкого желаемого уровня АД 120 мм рт.ст. можно учитывать у больных с высоким риском развития инсульта. Однако достигнутый уровень САД 130 мм рт.ст. может разнонаправленно влиять на риск развития осложнений, обусловленных поражением органов-мишеней, так что при выборе желаемого уровня АД следует сопоставлять возможное снижение риска развития инсульта с увеличением риска развития ПЭ и отсутствием положительного влияния на частоту развития осложнений заболеваний сердца, почек и сетчатки.

***Таблица*. Характеристика исследований, включенных в мета-анализ**

| Исследование [ссылка] | Год опубликования | Число участников | Группы сравнения | Продолжительность наблюдения, мес | Средний возраст, годы | Число мужчин, % | Уровень $HbA_{1c}$, % | Достигнутый уровень САД, мм рт.ст. | Достигнутый уровень ДАД, мм рт.ст. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ABCD (hypertension) [24] | 2007 | 470 | ИАГТ и САГТ | 60 | 58 | 58 | 11,5 | 133 и 139 | 78 и 86 |
| ABCD (normotension) [24] | 2007 | 480 | ИАГТ и САГТ | 60 | 59 | 55 | 11,5 | 128 и 137 | 75 и 81 |
| ABCD-2V [19] | 2006 | 129 | ИАГТ и САГТ | 23 | 56.1 | 67 | 8,2 | 118 и 124 | 75 и 80 |
| ACCORD [5, 17] | 2010 | 4733 | ИАГТ и САГТ | 60 | 62,2 | 52,3 | 8,3 | 119,3 и 133,5 | 64,4 и 70,5 |
| ADVANCE [23] | 2007 | 11 140 | Группа сочетанного применения периндоприла и индапамида и группа плацебо | 52 | 66 | 57 | 7,5 | 135 и 140 | 74 и 76 |
| ALLHAT [13] * | 2004 | 1690 | Группа доксазозина и группа хлорталидона | 38 | 67 | 60 | Нет данных | 139 и 134 | 77 и 75 |
| Chan J.C. и соавт. [16] | 1992 | 102 | Группа эналаприла и группа нифедипина | 66 | 58 | Нет данных | 7,5 | 137,0 и 132,2 | 72,1 и 72,6 |
| DIRECT Protect 2 [14] | 2009 | 1905 | Группа кандесартана и группа плацебо | 58 | 57 | 50 | 8,2 | 119,4 и 123,0 | 73,2 и 76,0 |
| DREAM [15] | 2006 | 5269 | Группа рамиприла и группа плацебо | 36 | 55 | 41 | Нет данных | 127,9 и 132,2 | 78,0 и 80,4 |
| Fogari R. и соавт. [20] | 2002 | 207 | Группа сочетанного применения фозиноприла и амлодипина и группа изолированного применения амлодипина | 48 | 62 | 57 | 7,0 | 132,4 и 140,4 | 82,3 и 86,5 |
| GUARD [12] | 2008 | 304 | Группа сочетанного применения беназеприла и амлодипина и группа сочетанного применения беназеприла и гидрохлоротиазида | 77 | 58 | 65,4 | Нет данных | 129,5 и 132,2 | 88,4 и 87,2 |
| NAVIGATOR [22] | 2010 | 9306 | Группа валсартана и группа плацебо | 78 | 64 | 49,3 | Нет данных | 133,1 и 136,1 | 78,1 и 79,6 |
| PERSUADE [18] | 2005 | 1502 | Группа периндоприла и группа плацебо | 52 | 62 | 82 | Нет данных | 132,0 и 136,6 | 76,5 и 78,3 |
| SANDS [21] | 2008 | 499 | ИАГТ и САГТ | 36 | 56 | 34,5 | 8,1 | 117 и 129 | 67 и 73 |

*Примечание.* * — подгруппа больных с впервые выявленным в ходе выполнения исследования сахарным диабетом. ИАГТ — интенсивный режим антигипертензивной терапии; САГТ — стандартный режим антигипертензивной терапии; ABCD — Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes; ACCORD — Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes; ADVANCE — Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron-MR Controlled Evaluation; ALLHAT — Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial; DIRECT — Diabetic Retinopathy Candesartan Trials; DREAM — Diabetes Reduction Assessment With Ramipril and Rosiglitazone Medication; GUARD — Gauging Albuminuria Reduction With Lotrel in Diabetic Patients With Hypertension; NAVIGATOR — Nateglinide and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research; PERSUADE — Perindopril Substudy in Coronary Artery Disease and Diabetes; SANDS — Stop Atherosclerosis in Native Diabetics Study.

## ЛИТЕРАТУРА


1. *Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R., et al.* The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA 2003;289:2560—2572.
2. *Mancia G., De Backer G., Dominiczak A., et al.* Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension, Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. 2007 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). Eur Heart J 2007;28:1462—1536.
3. *Whitworth J.A.* 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. J Hypertens 2003;21:1983—1992.
4. *Williams B., Poulter N.R., Brown M.J., et al.* British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV): summary. BMJ 2004;328:634—640.
5. *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;362:1575—1585.
6. *Verdecchia P., Gentile G., Angeli F., et al.* Influence of blood pressure reduction on composite cardiovascular endpoints in clinical trials. J Hypertens 2010;28:1356—1365.
7. *Higgins J., Green S.* Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.0.0. West Sussex, UK; The Cochrane Collaboration;2008.
8. *Moher D., Cook D.J., Eastwood S., et al.* Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement: Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet 1999;354:1896—1900.
9. *Egger M., Davey Smith G., Schneider M., Minder C.* Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. BMJ 1997;315:629—634.
10. *Higgins J.P., Thompson S.G.* Controlling the risk of spurious findings from meta-regression. Stat Med 2004;23:1663—1682.
11. *Warn D.E., Thompson S.G., Spiegelhalter D.J.* Bayesian random effects meta-analysis of trials with binary outcomes: methods for the absolute risk difference and relative risk scales. Stat Med 2002;21:1601—1623.
12. *Bakris G.L., Toto R.D., McCullough P.A., et al.* Effects of different ACE inhibitor combinations on albuminuria: results of the GUARD study. Kidney Int 2008;73:1303—1309.
13. *Barzilay J.I., Davis B.R., Bettencourt J., et al.* Cardiovascular outcomes using doxazosin vs. chlorthalidone for the treatment of hypertension in older adults with and without glucose disorders: a report from the ALLHAT study. J Clin Hypertens (Greenwich) 2004;6:116—125.
14. *Bilous R., Chaturvedi N., Sjolie A.K., et al.* Effect of candesartan on microalbuminuria and albumin excretion rate in diabetes: three randomized trials. Ann Intern Med 2009;151:11—20, W13—W14.
15. *Bosch J., Yusuf S., Gerstein H.C., et al.* Effect of ramipril on the incidence of diabetes. N Engl J Med 2006;355:1551—1562.
16. *Chan J.C., Ko G.T., Leung D.H., et al.* Long-term effects of angiotensin-converting enzyme inhibition and metabolic control in hypertensive type 2 diabetic patients. Kidney Int 2000;57:590—600.
17. *Chew E.Y., Ambrosius W.T., Davis M.D., et al.* Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. N Engl J Med 2010;363:233—244.
18. *Daly C.A., Fox K.M., Remme W.J., et al.* The effect of perindopril on cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the EUROPA study: results from the PERSUADE substudy. Eur Heart J 2005;26:1369—1378.
19. *Estacio R.O., Coll J.R., Tran Z.V., Schrier R.W.* Effect of intensive blood pressure control with valsartan on urinary albumin excretion in normotensive patients with type 2 diabetes. Am J Hypertens 2006;19:1241—1248.
20. *Fogari R., Preti P., Zoppi A., et al.* Effects of amlodipine fosinopril combination on microalbuminuria in hypertensive type 2 diabetic patients. Am J Hypertens 2002;15:1042—1049.
21. *Howard B.V., Roman M.J., Devereux R.B., et al.* Effect of lower targets for blood pressure and LDL cholesterol on atherosclerosis in diabetes: the SANDS randomized trial. JAMA 2008;299:1678—1689.
22. *McMurray J.J., Holman R.R., Haffner S.M., et al.* Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. N Engl J Med 2010;362:1477—1490.
23. *Patel A., MacMahon S., Chalmers J., 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 randomised controlled trial. Lancet 2007;370:829—840.
24. *Schrier R.W., Estacio R.O., Mehler P.S., Hiatt W.R.* Appropriate blood pressure control in hypertensive and normotensive type 2 diabetes mellitus: a summary of the ABCD trial. Nat Clin Pract Nephrol 2007;3:428—438.
25. *Ostergren J., Poulter N.R., Sever P.S., et al.* The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: blood pressure-lowering limb: effects in patients with type II diabetes. J Hypertens 2008;26:2103—2111.
26. *Ruggenenti P., Fassi A., Ilieva A.P., et al.* Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. N Engl J Med 2004;351:1941—1951.
27. *Marre M., Puig J.G., Kokot F., et al.* Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR Study. J Hypertens 2004;22:1613—1622.
28. *Ahmad J., Siddiqui M.A., Ahmad H.* Effective postponement of diabetic nephropathy with enalapril in normotensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria. Diabetes Care 1997;20:1576—1581.
29. *Fogari R., Corradi L., Zoppi A., et al.* Addition of manidipine improves the antiproteinuric effect of candesartan in hypertensive patients with type II diabetes and microalbuminuria. Am J Hypertens 2007;20:1092—1096.
30. *Viberti G., Wheeldon N.M.* Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. Circulation 2002;106:672—678.
31. *Estacio R.O., Jeffers B.W., Hiatt W.R., et al.* The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. N Engl J Med 1998;338:645—652.
32. *Messerli F.H., Mancia G., Conti C.R., et al.* Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? Ann Intern Med 2006;144:884—893.
33. *Bangalore S., Messerli F., Wun C., et al.* Treating to New Targets Investigators. J-curve revisited: an analysis of the Treating to New Targets (TNT) trial [abstract]. J Am Coll Cardiol 2009;53:A217.
34. *Bangalore S., Qin J., Murphy S., Cannon C.*; PROVE-IT TIMI 22 Trial Investigators. How low is low enough? Relationship of blood pressure and cardiovascular events in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the PROVE-IT TIMI 22 Trial [abstract]. J Am Coll Cardiol 2009;53:A337.
35. *Turnbull F., Neal B., Algert C., et al.* Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. Arch Intern Med 2005;165:1410—1419.