

Комбинированная антигипертензивная терапия у больных с метаболическим синдромом

В.Б. Мычка, Н.В. Флегонтова, К.П. Иванов, Г.Х. Шарипова, И.Е. Чазова

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ “Российский кардиологический научно-производственный комплекс” Росмедтехнологии. Москва, Россия

Combined antihypertensive therapy in treating patients with metabolic syndrome

V.B. Mychka, N.V. Flegontova, K.P. Ivanov, G.Kh. Sharipova, I.E. Chazova

A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, Federal Agency on High Medical Technologies. Moscow, Russia

Цель. Изучить эффект монотерапии трандолаприлом и комбинацией трандолаприла с верапамилом в течение 24 недель на показатели суточного мониторирования артериального давления (СМАД), углеводного, липидного, пуринового обменов, чувствительности тканей к инсулину и микроальбуминурии (МАУ) у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с метаболическим синдромом (МС).

Материал и методы. В исследование включены 20 больных АГ I или II степеней и МС. Трандолаприл назначали в начальной дозе 2 мг/сут. утром. Через неделю при необходимости доза трандолаприла удваивалась. Еще через неделю больным, не достигшим целевого уровня АД, добавляли верапамил СР в дозе 240 мг/сут. До лечения и через 24 недели терапии всем пациентам определяли уровень МАУ, показатели углеводного, липидного обменов, СМАД.

Результаты. У 6 больных целевой уровень АД был достигнут на фоне монотерапии трандолаприлом в дозе 4 мг/сут. 14 пациентам для достаточного антигипертензивного эффекта понадобилось добавить верапамил СР в дозе 240 мг/сут. Достоверно уменьшилась концентрация глюкозы в крови натощак и постпрандиального уровня С-пептида ($p < 0,05$). Значимо снизился уровень общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности. Показатели МАУ существенно не менялись по сравнению с началом исследования: $13,0 \pm 5,8$ мг/л и $12,9 \pm 4,33$ мг/л.

Заключение. Комбинация трандолаприла и верапамила проявила себя не только как метаболически нейтральная; на фоне хорошего антигипертензивного эффекта улучшились показатели углеводного, липидного обменов.

Ключевые слова: артериальная гипертония, метаболический синдром, инсулинорезистентность, трандолаприл.

Aim. To study the effects of 24-week treatment with trandolapril, as monotherapy or combined with verapamil, on parameters of 24-hour blood pressure monitoring (BPM), carbohydrate, lipid, and purine metabolism, tissue insulin sensitivity and microalbuminuria (MAU) in patients with mild to moderate arterial hypertension (AH) and metabolic syndrome (MS).

Material and methods. The study included 20 patients with Stage I-II AH and MS. Initial dose of trandolapril was 2 mg/d, administered in the morning. If needed, trandolapril dose was doubled one week later. One more week later, all patients not achieving target BP levels were administered verapamil SR (240 mg/d). At baseline and 24 weeks after therapy start, levels of MAU, carbohydrate and lipid metabolism, 24-hour BPM were measured.

Results. Six patients achieved target BP levels receiving trandolapril monotherapy only (4 mg/d). For 14 participants, additional treatment with verapamil SR (240 mg/d) was necessary for achieving target BP levels. Fasting glucose and postprandial C-reactive protein levels significantly decreased ($p < 0,05$), as well as the levels of total cholesterol (CH) and low-density lipoprotein CH. MAU levels were similar to baseline parameters: $13,0 \pm 5,8$ and $12,9 \pm 4,33$ mg/l.

Conclusion. Trandolapril and verapamil combination, being metabolically neutral, demonstrated good antihypertensive effects and improvement of carbohydrate and lipid metabolism parameters.

Key words: Arterial hypertension, metabolic syndrome, insulin resistance, trandolapril.

Достижение целевого уровня артериального давления (АД) – главная цель антигипертензивной терапии. Только строгое соблюдение этого условия позволит в достаточной мере снизить риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Согласно результатам многочисленных, крупномасштабных исследований достижение целевого уровня АД снижает риск ишемической болезни сердца на 20–22 %, острых нарушений мозгового кровообращения на 28–38 % и хронической сердечной недостаточности на 18–20 %. Результаты UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) убедительно продемонстрировали, что у больных сахарным диабетом 2 типа (СД-2) достижение целевого уровня АД существенно больше снижало риск макро- и микрососудистых осложнений, чем достижение целевого уровня гликемии. Согласно рекомендациям экспертов ВНОК 2004 г целевым является систолическое АД (САД) < 140 мм рт.ст. и диастолическое (ДАД) < 90 мм рт.ст., а для больных с сопутствующим СД и почечной недостаточностью < 130/80 мм рт.ст. У пациентов с АГ и высоким сердечно-сосудистым риском в 9 из 10 случаев для достижения целевого уровня необходима комбинированная антигипертензивная терапия (АГТ). Одной из групп больных АГ, которым можно назначить комбинированную терапию сразу после установления диагноза повышенного АД, являются пациенты с метаболическим синдромом (МС) и СД-2. Известно, что течение АГ у этого контингента больных отличается большой “рефрактерностью” к проводимой АГТ и более ранним поражением органов-мишеней, поэтому назначение только одного антигипертензивного препарата у таких больных редко позволяет достичь желаемого результата.

Препаратами выбора для лечения АГ у больных с МС являются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и антагонисты рецепторов ангиотензина II (АП II) – АРА, с доказанными метаболически нейтральными и органопротективными действиями. Преимуществом ИАПФ служит их нейтральное влияние на углеводный и липидный обмен. Результаты крупных, многоцентровых исследований ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) и HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) показали снижение заболеваемости СД у больных, принимавших ИАПФ [1]. Некоторые представители класса ИАПФ, благодаря высокой липофильности способны повышать чувствительность периферических тканей к инсулину и благоприятно влиять на углеводный и липидный обмен [2,3]. Одним из таких препаратов является трандолаприл (Гоптен). Было показано, что трандолаприл у больных СД-2 повышал тканевую чувствительность к инсулину на 17 % и снижал микроальбуминурию (МАУ) на 17 % [4]. В многоцентровых исследованиях лечение трандолаприлом больных ожирением и СД-2 сопровождалось сни-

жением параметров липидного и углеводного обмена [5,6].

При недостаточной эффективности монотерапии для достижения целевого уровня АД целесообразно к ИАПФ или АРА присоединять блокаторы кальциевых каналов (АК), которые зарекомендовали себя, как препараты, не влияющие на метаболические процессы, что делает их безопасными для назначения больным с МС. Такая комбинация не только хорошо снижает АД и воздействует на органы-мишени, но также снижает риск развития СД-2 [7,8]. Таким образом, комбинация ИАПФ и АК является лучшей для больных с МС.

С антигипертензивной целью широко используются АК с пролонгированным действием. В большом числе рандомизированных исследований подтверждена не только высокая антигипертензивная эффективность, но и безопасность АК пролонгированного действия. В исследованиях INVEST (International Verapamil – Trandolapril Study), INSIGHT (International Nifedipine once-daily Study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment), NORDIL (The Nordic Diltiazem Study), HOT (Hypertension Optimal Treatment Study) продемонстрировано положительное влияние АК на смертность, риск развития ССО, а в исследовании INVEST наблюдали уменьшение числа новых случаев СД при терапии АК. Недигидропиридиновые (верапамил) обладают значительно менее выраженным периферическим вазодилатирующим действием, чем дигидропиридиновые АК. В их действии преобладает отрицательное влияние на автоматизм синусового узла, за счет этого они способны уменьшать частоту сердечных сокращений (ЧСС), и поэтому называются уменьшающими пульс АК, способность замедлять атриовентрикулярную проводимость, оказывать отрицательное инотропное действие, влияя на сократимость миокарда. В связи с этими свойствами, предпочтение при лечении пациентов с МС и СД отдают недигидропиридиновым АК.

Целью исследования явилось изучение влияния монотерапии трандолаприлом (Гоптеном, ЭББОТ, США) и комбинации трандолаприла с верапамилом СР (Тарка) в течение 24 недель на показатели суточного мониторирования (СМ) АД, углеводного, липидного, пуринового обмена, чувствительности тканей к инсулину и МАУ у больных мягкой и умеренной АГ в сочетании с МС (АГ + МС).

Материал и методы

В исследовании участвовали 20 больных АГ I-II степеней (ст.) по классификации ВОЗ/МОАГ 1999 и МС. Пациентам, получавшим АГТ за 7 дней до начала исследования она была отменена.

Трандолаприл назначали в начальной дозе 2 мг 1 раз утром. Через неделю при необходимости доза его удваивалась. Еще через неделю больным, не достигшим

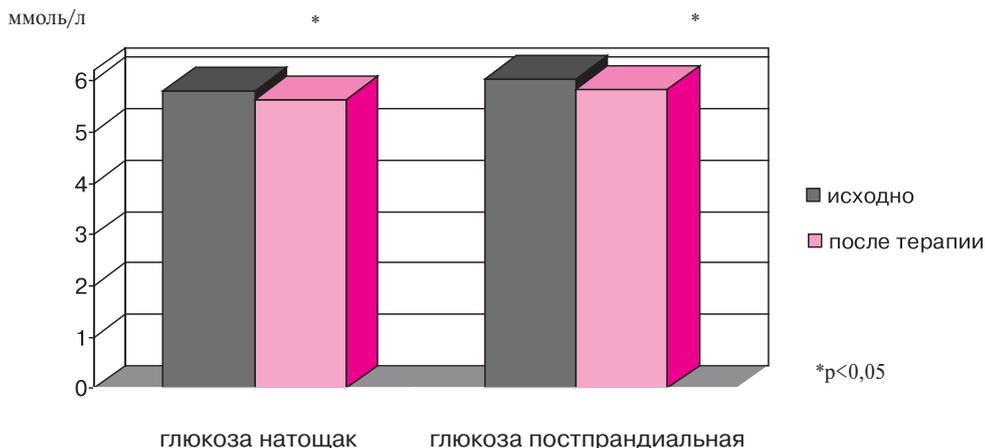


Рис. 1 Динамика показателей углеводного обмена на фоне 24 недель терапии Гоптеном у пациентов с МС (n=6).

Таблица 1

Характеристика пациентов

Группа	M±std
Количество пациентов, n	20
Пол, мужчины/женщины, n	7/13
Возраст, лет	53,15 ± 5,15
САД, мм рт.ст.	154,65 ± 7,23
ДАД, мм рт.ст.	82,95 ± 3,91
Вес, кг	92,15 ± 10,42
ОТ, см	104,3±4,9

Примечание: ОТ – окружность талии.

целевого уровня АД, добавляли верапамил СР в дозе 240 мг/сут. До лечения и через 24 недели терапии всем больным проводили обследование: определение содержания в крови глюкозы, общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), мочевины; пероральный тест толерантности к глюкозе (ТТГ); определяли содержание иммунореактивного инсулина в крови (ИРИ); вычисление индекса чувствительности к инсулину; оценка уровня МАУ.

АД анализировали, пользуясь СМАД портативной автоматической системой (монитор АВРМ-02, “Meditec” Венгрия) с периодичностью измерений 15 мин в дневные часы и 30 мин в ночные часы. Изучали следующие показатели: среднее САД и среднее ДАД за сутки (с), день (д) и ночь (н).

При лабораторных исследованиях пользовались сывороткой венозной крови, взятой утром натощак после 12-часового голодания. Содержание ОХС и ТГ определяли ферментативным колориметрическим методом с помощью наборов фирмы DIASYS на автоанализаторе HITACHI. Концентрацию ХС ЛВП определяли тем же методом, что и уровень ОХС, после осаждения из сыворотки ЛНП и липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП) фосфорновольфрамовой кислотой. Содержание ХС ЛНП вычисляли по формуле Friedwald W 1972: ХС ЛНП=ХС-(ТГ:2,2+ХС ЛВП). Содержание глюкозы в крови натощак определяли глюкозооксидазным методом на анализаторе EXPRES PLUS.

Результаты исследования статистически обработаны с помощью пакета прикладных программ “Statistica 5”. Данные представлены в виде средних арифметических значений и стандартных отклонений. Достоверность различий оценивали по критерию Wilcoxon. Уровень значимости считали достоверным при p<0,05.

Результаты

В исследовании участвовали 20 больных мягкой и умеренной АГ + МС (таблица 1).

У 6 пациентов целевой уровень АД был достигнут на фоне монотерапии трандолаприлом в дозе 4 мг/сут. 14 пациентам для достижения устойчивого антигипертензивного эффекта понадобилось добавить верапамил СР в дозе 240 мг/сут. По ре-

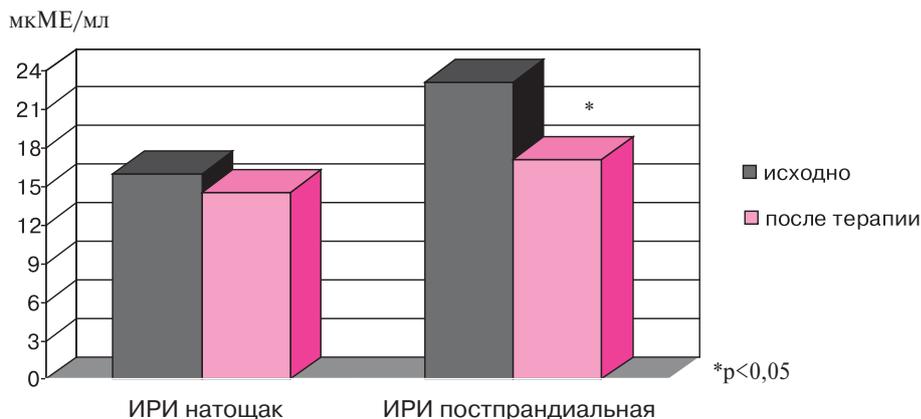


Рис. 2 Динамика уровня ИРИ в ходе проведения ТТГ на фоне 24 недель терапии Гоптеном® у пациентов с МС (n=6).

Таблица 2

Динамика АД на фоне терапии Гоптеном и Изоптином СР (дневные часы) у пациентов АГ + МС

	До	После	Δ	р
САД ср., мм рт.ст.	136,15±6,76	125,9±6,57	-10,25	0,0001
ПАД, мм рт.ст.	47,85±6,62	42,65±4,53	-5,2	0,001
ЧСС, уд/мин	76,35±6,34	72,15±4,84	-4,2	0,006
ИВ САД, %	28,66±17,87	17,91±8,51	-10,75	0,002
ИП САД, мм рт.ст./ч	29,0±17,84	22,12±12,68	-6,88	0,008
ДАД ср., мм рт.ст.	82,6±9,2	74,1±5,96	-8,5	0,002
ИВ ДАД, %	16,12±11,05	12,48±9,87	-3,64	0,02
ИП ДАД, мм рт.ст./ч	23,69±14,41	18,62±9,95	-5,07	0,04
ИВ ср.АД, %	15,64±11,85	11,38±9,2	-4,26	0,01
ИП ср. АД, мм рт.ст./ч	32,49±25,38	21,89±19,35	-10,6	0,002
STD САД, мм рт.ст.	13,86±2,63	11,07±2,93	-2,79	0,002
STD ДАД, мм рт.ст.	10,2±2,99	10,0±2,14	-0,2	нд
STD СрАД, мм рт.ст.	12,7±2,53	10,11±2,12	-2,59	0,03

Примечание: ПАД – пульсовое АД, ИВ – индекс времени, ИП – индекс площади, STD – вариабельность, Δ – изменение показателя.

Таблица 3

Динамика АД на фоне терапии Гоптеном и Изоптином СР (ночные часы) у пациентов с АГ + МС

	До	После	Δ	р
САД ср., мм рт.ст.	118,9±11,23	110,3±12,47	-8,6	0,002
ПАД, мм рт.ст.	50,8±7,54	45,45±6,67	-5,35	0,001
ЧСС, уд/мин	65,8±4,36	61,3±3,01	-4,5	0,001
ИВ САД, %	22,49±11,97	17,78±7,06	-4,71	0,02
ИП САД, мм рт.ст./ч	28,14±16,62	24,72±12,05	-3,42	0,03
ДАД ср., мм рт.ст.	75,9±6,16	72,55±4,68	-3,35	0,008
ИВ ДАД, %	15,24±7,41	15,3±6,25	-0,06	нд
ИП ДАД, мм рт.ст./ч	21,17±12,26	17,32±9,4	-3,85	нд
STD САД, мм рт.ст.	19,91±14,24	14,91±11,44	-5	0,02
STD ДАД, мм рт.ст.	23,48±17,49	23,35±18,91	-0,13	нд

Примечание: ИВ – индекс времени, ИП – индекс площади, STD – вариабельность, ПАД – пульсовое АД; нд – недостоверно.

зультатам СМАД отмечали значимое снижение большинства исходно повышенных показателей (таблицы 2, 3).

Хороший антигипертензивный эффект у всех больных, принимавших трандолаприл и комбинацию его с верапамилом СР, сопровождался достоверным снижением содержания глюкозы в крови натощак и постпрандиального уровня С-пептида (таблица 4). Показатель чувствительности к инсулину через 24 недели не менялся по сравнению с исходным; отмечалось улучшение параметров липидного обмена: достоверно снизились концентрации ОХС и ХС ЛНП (таблица 5). МАУ существенно не

менялась по сравнению с началом исследования – 13,0±5,8 и 12,9±4,33 мг/л соответственно.

Анализ результатов немногочисленной группы больных, лечившихся трандолаприлом в виде монотерапии, продемонстрировал позитивные метаболические эффекты препарата. Отмечалось снижение уровня глюкозы в крови натощак с 5,82±0,5 до 5,63±0,36 ммоль/л и постпрандиального с 6,05±0,61 до 5,85±0,47 ммоль/л (р<0,05) (рисунок 1). Уменьшение содержания глюкозы в крови происходило на фоне существенного снижения постпрандиальной гиперинсулинемии (ГИ), как по показателю ИРИ, так и по показате-

Таблица 4

Динамика показателей углеводного обмена и ИР на фоне терапии Гоптеном и Изоптином СР у пациентов с АГ + МС (n=20)

Показатели	До	После	р
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,75±0,47	5,61±0,28	0,04
ТТГ (2-я точка), ммоль/л	6,34±1,01	6,19±0,6	нд
Инсулин (натощак), мкМЕ/мл	14,39±6,32	14,19±5,92	нд
Инсулин (2-я точка), мкМЕ/мл	27,97±14,79	26,21±14,08	нд
С-пептид (натощак), пмоль/л	3,11±0,89	2,91±0,94	нд
С-пептид (2-я точка), пмоль/л	4,34±1,78	3,84±1,81	0,02
Глюкоза/инсулин	0,47±0,21	0,47±0,23	нд

Примечание: нд – недостоверно.

Динамика показателей липидного обмена на фоне терапии Гоптеном и Изоптином СР у пациентов с АГ + МС (n=20)

Показатели	До	После	p
ОХС, ммоль/л	5,87±0,57	5,74±0,48	0,02
ХС ЛНП ммоль/л	3,31±0,52	3,16±0,39	0,006
ХС ЛВП, ммоль/л	1,16±0,27	1,21±0,28	нд
ТГ, ммоль/л	1,67±0,67	1,64±0,33	нд

Примечание: нд – недостоверно.

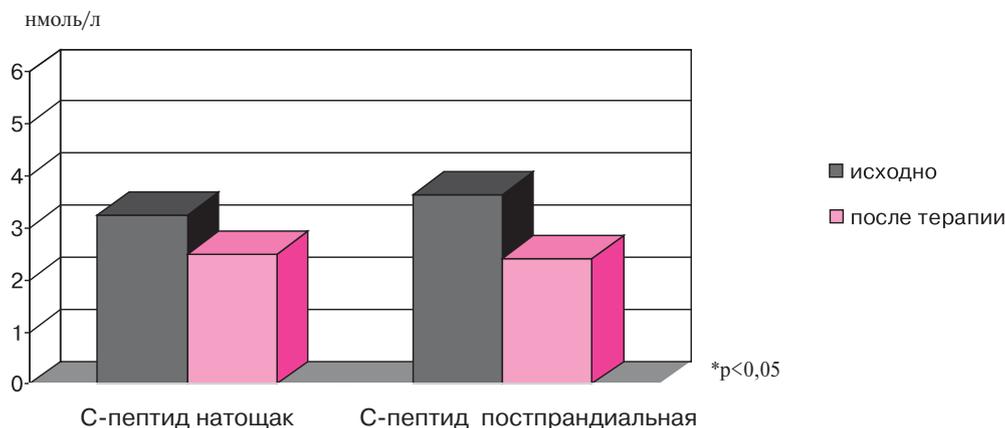


Рис. 3 Динамика уровня С-пептида в ходе проведения ТТГ на фоне 24 недель терапии Гоптеном у пациентов с МС (n=6).

лю С-пептида: с $23,16 \pm 14,95$ до $17,12 \pm 9,19$ мкМЕ/мл ($p < 0,05$) и с $3,65 \pm 1,3$ до $2,42 \pm 0,99$ пмоль/л ($p < 0,05$), соответственно (рисунок 2, 3). Содержание глюкоза/инсулин на фоне монотерапии трандолаприлом также уменьшалось с 4,1 до 3,6 (рисунок 4). Позитивная динамика параметров липидного обмена была сопоставимой с таковой в общей группе (рисунок 5). Монотерапия трандолаприлом у больных АГ + МС привела к снижению уровня МАУ с $18,33 \pm 5,72$ до $16,67 \pm 4,41$ мг/л (рисунок 6), однако недостоверно. Это возможно объяснить малочисленностью группы больных.

Обсуждение

Таким образом комбинация ИАПФ – Гоптена и АК недигидропиридинового ряда – Изоптина СР оказала достаточно хороший антигипертензивный эффект у больных мягкой и умеренной АГ с МС. Эта комбинация проявила себя не только, как метаболически нейтральная, но и продемонстрировала

позитивные метаболические эффекты у больных с исходно нарушенными показателями углеводного и липидного обменов. Уменьшилась постпрандиальная ГИ по показателю С-пептида на фоне снижения концентрации глюкозы в крови. Улучшились показатели липидного обмена в виде снижения уровней ОХС и ХС ЛНП. Такие позитивные метаболические эффекты представленной комбинации, вероятно, обусловлены присутствием в ней ИАПФ трандолаприла (Гоптена).

Наиболее эффективными являются ИАПФ с высокой липофильностью к которым относится Гоптен. Это свойство позволяет им легко и быстро проникать в ткани и оказывать непосредственное действие в органах и тканях. Снижение инсулинорезистентности (ИР) у больных с МС на фоне приема Гоптена, возможно, связано с прямым свойством ИАПФ – снижать концентрацию ангиотензина (АТ) и повышать уровень кининов. АТ, как известно, является конкурентным антагонистом инсулина, а ки-

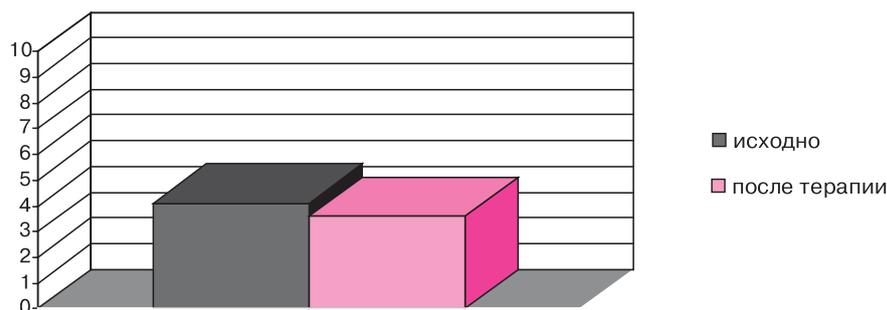


Рис. 4 Динамика показателя глюкоза/инсулин на фоне 24 недель терапии Гоптеном у пациентов с МС (n=6).

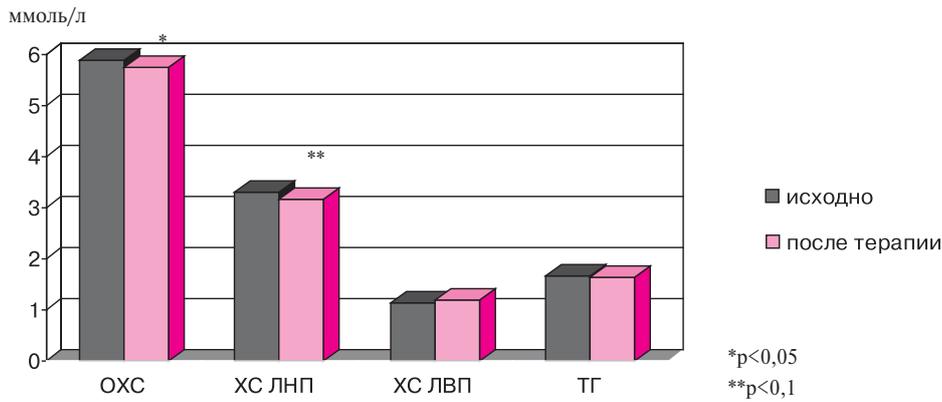


Рис. 5 Динамика показателей липидного обмена на фоне 24 недель терапии Гоптеном и Изоптином СР у пациентов с МС (n=20).

нины повышают стимулированный инсулином периферический захват глюкозы клетками, ускоряют окисление глюкозы и снижают продукцию эндогенной глюкозы. ИАПФ способны восстанавливать ранний пик секреции инсулина [9]. Возможно, что за счет достаточно выраженного антигипертензивного эффекта Гоптена, происходит нормализация периферического кровообращения и повышается чувствительность тканей к инсулину.

ИАПФ способны улучшать состояние эндотелиальной функции (ЭФ) [10,11]. Известно, что АТ II влияет непосредственным образом на ЭФ, путем стимуляции образования супероксидного аниона, вызывающего деградацию оксида азота (NO). При наличии ИР, когда образование NO-синтазы понижено, это может привести к развитию выраженной дисфункции эндотелия, повышению сосудистого тонуса и развитию пролиферативных процессов в сосудистой стенке. Улучшение ЭФ и повышение NO-зависимой вазодилатации в результате блокирования действия АТ II ИАПФ уменьшает общего периферического сопротивления. Это в свою очередь улучшает доставку и утилизацию периферическими тканями глюкозы.

В настоящее время широко используется фиксированная комбинация трандолаприла 2 мг и верапамила СР 180 мг – Тарка (ЭББОТ, США). Этот препарат хорош тем, что в его состав входят ИАПФ

и недигидропиридиновый АК пролонгированного действия. Это позволяет принимать препарат 1 раз в сутки.

У больных СД Тарка проявил себя как метаболически нейтральный препарат. В то же время он обладает выраженным нефропротективным эффектом. Известно, что Изоптин СР единственный из всех АК оказывает вазодилатирующее действие на эфферентную артериолу клубочка. Это снижает внутрисклубочковую гипертензию и гиперфильтрацию. В исследовании EDICTA (Estudio en Diabetes de Control de Tension Arterial) у больных СД сравнивали антигипертензивную эффективность Тарки с монотерапией любыми другими препаратами [12]. Тарка значительно лучше влияла на АД, в 82 % случаев отмечалось снижение ДАД < 90 мм рт.ст. В рандомизированном, двойном слепом исследовании оценивали антигипертензивную эффективность Тарки и ее влияние на гликемию у больных СД с альбуминурией в сравнении с комбинацией эналаприла и гидрохлортиазида. Антигипертензивный эффект обеих комбинаций был сопоставимым [13]. Однако в группе Тарки улучшились показатели глюкозы при стабильном гликированном гемоглобине (HbA_{1c}), в то время как другая комбинация вызвала повышение глюкозы и HbA_{1c}. Тарка существенно лучше уменьшала МАУ в сравнении с другой комбинацией. Иссле-

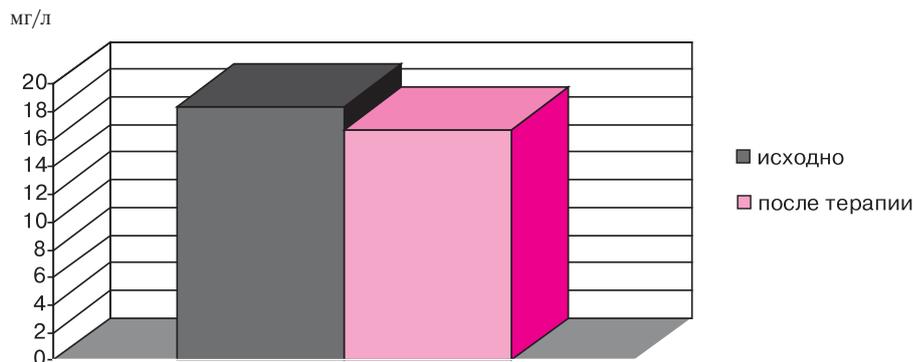


Рис. 6 Динамика уровня МАУ на фоне 24 недель терапии Гоптеном у пациентов с МС (n=6).

дование, оценивающее нефропротективный эффект Тарки с каждым из составляющих его препаратов в отдельности, продемонстрировало в 2 раза большее снижение протеинурии в группе Тар-

ки, чем в группах Гоптена и Изоптина СР отдельно [14].

Таким образом, Тарка является препаратом выбора для пациентов с АГ и МС.

Литература

1. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendoflumethiazide as required, in the ASCOT-BPLA: a multicenter randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
2. Giverts MM. Manipulation of the renin-angiotensin system. *Circulation* 2001; 104(5): 14–8.
3. Lender D, Arauz-Pacheco C, Breen L, et al. A Double Blind Comparison of the Effect of Amlodipin and Enalapril on Insulin Sensitivity in Hypertensive Patients. *Am J Hypertension* 1999; 12: 298–303.
4. Kannel WB. Potency of vascular risk factors as the basic for anti-hypertensive therapy. *Eur Heart J* 1992; 13: 34–42.
5. Maarek M. Efficacite et tolerance du trandolapril chez l'hyper-tendu en surpoids. *Ann Cardiol Angeiol* 1996; 45(6): 343–51.
6. Adalet K. Trandolapril in overweight patients with mild-to-moderate essential hypertension: The Turkish multicenter study. *Current therap res* 1996; 57(12): 980–8.
7. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al, ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendoflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366:895–906.
8. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al, INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2805–16.
9. Griendling KK, Minieri CA, Ollerenshow JD, et al. Angiotensin II stimulates NADH and NADH oxydase activity in cultured vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 1994; 74(6): 1141–8.
10. Plosker GL, Sorcin EM. Quinapril: a review of its pharmacology and therapeutic efficacy in cardiovascular disorders. *Drugs* 1994 Aug; 48(2): 227–52.
11. Lender D, Arauz-Pacheco C, Breen L, et al. A Double Blind Comparison of the Effect of Amlodipin and Enalapril on Insulin Sensitivity in Hypertensive Patients. *Am J Hypertens* 1999; 12: 298–303.
12. Ruilope LM, de la Sierra A, Moreno E, et al. Prospective comparison of therapeutical attitudes in hypertensive type 2 diabetic patients uncontrolled on monotherapy. A randomized trial: the EDICTA study. *J Hypertens* 1999; 17: 1917–23.
13. Fernandes R, Puig JG, Rodriguez-Perez JC, et al. Effect of two antihypertensive combinations on metabolic control in type-2 diabetic hypertensive patients with albuminuria: a randomised, double-blind study. *J Human Hypertens* 2001; 15: 849–56.
14. Ruggenti P. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004; 351: 1941–51.

Поступила 21/01–2008