

Результаты исследования INSIGHT в группе пациентов с сахарным диабетом и гипертонией

Н.А. Галицина, М.В. Шестакова

ГУ Эндокринологический научный центр
(дир. — акад. РАН и РАМН И.И. Дедов) РАМН, Москва

Пациенты с сахарным диабетом (СД) имеют более высокий риск развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений по сравнению с общей популяцией. Отмечается высокая общая смертность у пациентов с СД (в 2.3 раза выше по сравнению с лицами без диабета). По данным Фремингемского исследования, около 80% больных СД страдают артериальной гипертонией (АГ) [4]; в 55% случаев причина смерти пациентов — сердечно-сосудистая катастрофа, в 10% — цереброваскулярные осложнения (по данным Национального института здоровья США). У больных СД в 2-4 раза выше распространенность ИБС, в 6-10 раз выше риск инфаркта миокарда, в 4-7 раз выше риск инсультов [5].

Эта наиболее угрожаемая по развитию сердечно-сосудистых осложнений группа является объектом изучения многих крупномасштабных исследований с целью поиска оптимальной тактики их ведения.

Бесспорно, что пациенты с СД, имеющие артериальную гипертонию, должны получать гипотензивные препараты, потому что это терапевтическое вмешательство существенно снижает высокий абсолютный риск сердечно-сосудистой и цереброваскулярной заболеваемости и смертности [6, 7]. Исследования HOT и UKPDS продемонстрировали не только безопасность, но и необходимость жесткого контроля АД в плане развития сосудистых осложнений и смертности [8, 12]. Обсуждается значимость непосредственного снижения АД и наличия органопротективных свойств у различных групп гипотензивных препаратов. Клинические испытания обнаружили противоречивые результаты, что может быть объяснено различными контингентами пациентов, разными сроками наблюдения, степенью снижения АД и пр.

Наиболее изучены в клинических испытаниях β -блокаторы и диуретики. В настоящее время обе группы считаются одинаково эффективными в предупреждении цереброваскулярных осложнений, а диуретики в большей степени предотвращают сердечно-сосудистые осложнения [15], однако эти препараты недостаточно отвечают принципам метаболической нейтральности.

Препаратами первого ряда в настоящее время являются ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II благодаря выраженным органо- (нефро-, кардио-, ангиопротективным свойствам и метаболиче-

ской нейтральности, доказанными рядом многоцентровых исследований (ABCD, UKPDS, FACET, LIFE) которые показали их преимущество перед β -блокаторами, антагонистами кальция и диуретиками. [8, 9, 10, 11, 14]. В исследовании ABCD сравнивали блокатор кальциевых каналов нисолдипин и ингибитор АПФ эналаприл у больных диабетом и артериальной гипертензией. Показана значительно более высокая распространенность фатального и нефатального инфаркта миокарда при лечении нисолдипином. Однако дальнейший анализ пациентов, зарегистрированных в исследовании ABCD, идентифицировал дополнительные случаи инфаркта миокарда в обеих группах лечения, которые нивелировали описанное выше различие, не изменяя окончательные заключения исследования [11]. Подобным образом в исследовании FASET частота сердечно-сосудистых исходов у больных СД и АГ на фоне приема амлодипина оказалась выше, чем при лечении фозиноприлом, а наилучшие результаты отмечены при их комбинированном использовании [14]. По данным исследования STOP Hypertension-2, частота развития ИМ и ХСН у пожилых больных СД, получавших дигидропиридиновые АК (фелодипин и исрадипин), также оказалась недостоверно выше, чем у пациентов, получавших диуретик и/или β -блокатор; также было показано, что риск развития ИМ достоверно ниже в группе получавших иАПФ [13]. В то же время ряд других исследований показали сопоставимую эффективность как дигидропиридиновых [15, 20, 22], так и недигидропиридиновых [21, 23] антагонистов кальция в сравнении с традиционными препаратами в отношении риска развития сердечно-сосудистого и цереброваскулярного риска: в исследовании ELSA не обнаружено существенных различий между АК лацидипином и β -блокатором атенололом. В исследовании ALLHAT в подгруппе пациентов с СД практически не обнаружено различий в частоте сердечно-сосудистых осложнений при лечении диуретиком, иАПФ и амлодипином [17]. В крупномасштабном исследовании STONE достоверно подтверждено снижение риска сосудистых осложнений на фоне длительного лечения пролонгированной формой нифедипина.

В обзоре исследований, завершенных между 1990 и 2000 гг., Kaplan заключил, что нет причин для беспокойства при использовании блокаторов каналов кальция у больных диабетом [24].

С целью получения дополнительной информации о возможностях терапии длительнодействующими препаратами дигидропиридинового ряда было проведено международное многоцентровое исследование INSIGHT (INTERVENTION AS A GOAL IN HYPERTENSION TREATMENT) [1]. Планировалось сравнить влияние приема нифедипина GITS и ко-амилозида на частоту развития различных неблагоприятных клинических исходов у больных с АГ и высоким риском развития сердечно-сосудистой заболеваемости и летальности. Нифедипин GITS (гастроинтестинальная терапевтическая система) относится к группе длительно действующих антагонистов кальциевых каналов дигидропиридинового ряда (ОСМО Адалат). Для сравнения использовался ко-амилозид — комбинированный диуретический препарат, в состав которого входит амилорид-калийсберегающий диуретик, действующий на дистальную часть канальцев, и тиазидный диуретик гидрохлортиазид. Выбор диуретика как препарата сравнения обусловлен результатами ранее исследований, что данная группа препаратов значительно уменьшает частоту развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ [3] (рис. 1).

Дизайн исследования. Исследование проспективное, рандомизированное, двойное слепое. После 4 недель вводного периода с использованием плацебо пациенты были случайным образом распределены на 2 группы: 1-й группе был назначен нифедипин ГИТС (ОСМО-адалат, Bayer, Германия) 30 мг ежедневно, 2-й группе — ко-амилозид (гипотиазид 25 мг и 2.5 мг амилорида) ежедневно (шаг 1). Пациентам, у которых АД снизилось менее чем на 20/10 мм рт.ст. или не был достиг-

нут целевой уровень АД — 140/90 мм рт.ст., через 2, 4, 8, 12 нед после рандомизации проводился 1 из 4 шагов титрования дозы: удвоение дозы рандомизированного лекарственного средства (шаг 2); дополнение 25 мг атенолола ежедневно (или 5 мг эналаприла ежедневно, если имелись противопоказания к атенололу) (шаг 3); удвоение дозы дополнительного лекарственного средства (шаг 4); дополнение любого другого гипотензивного лекарственного средства кроме блокаторов каналов кальция или мочегонных средств (шаг 5) [1, 2].

По протоколу исследования АД в клинике измеряли 3 раза после 5-минутного отдыха. После начального периода титрования дозы в течение исследования визиты проводились 3 раза в год, когда регистрировались АД и ЧСС.

Критерии включения протокола INSIGHT: возраст 55–80 лет, артериальная гипертензия (АД > 150/95 или > 160 мм рт.ст.) и, по крайней мере, один дополнительный сердечно-сосудистый фактор риска, который мог включить СД (и/или гиперхолестеринемия, курение, наличие в семейном анамнезе инфаркта миокарда, коронарных заболеваний, гипертрофии левого желудочка, перегрузки ЛЖ, заболеваний периферических сосудов, протеинурии) [1, 2].

Критерии исключения: вторичные формы АГ, острые коронарные синдромы и острые нарушения мозгового кровообращения, выраженные нарушения сердечного ритма и проводимости, сердечная недостаточность II–IV (NYHA), декомпенсированный СД, выраженные нарушения функции печени и почек [1, 2].

Первичным результатом была сумма конечных точек — случаи сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности и инсульта.

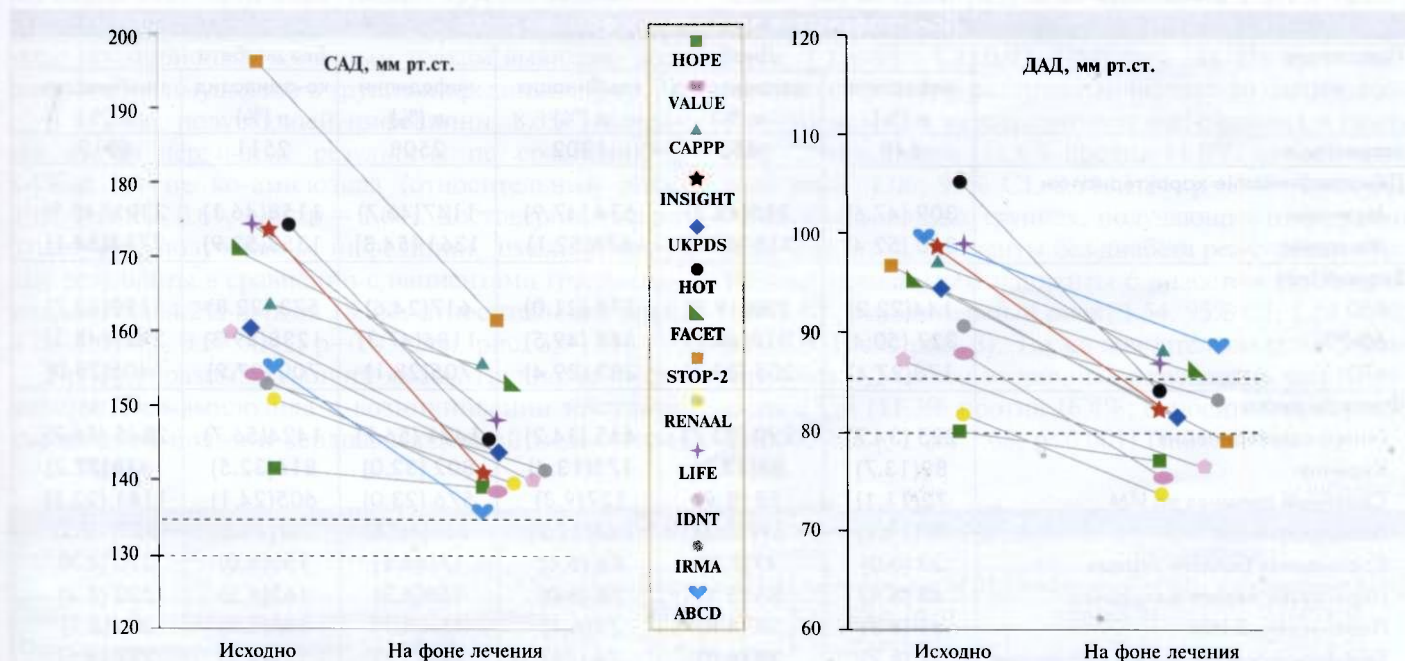


Рис. 1. INSIGHT — контроль АД у пациентов с диабетом в сравнении с крупными многоцелевыми исследованиями.

Вторичным результатом являлся анализ всех причин смерти (смерти от сосудистой причины и смерти от других причин). Как часть анализа оценено количество пациентов, у которых СД развился в течение исследования. Диабет исходно был диагностирован, на основании критериев ВОЗ (1985).

Все конечные точки были оценены независимым комитетом по оценке измерений. Данные процесса исследования были мониторированы независимым комитетом контроля безопасности. Исследование было сформировано согласно принципам GCP и Хельсинской декларации и было одобрено связанным с лечением этическим комитетом. Все пациенты дали информированное письменное согласие [1, 2].

Статистический анализ. Исследование подгруппы с СД и впервые выявленным диабетом в пределах недиабетической популяции было предусмотрено в протоколе исследования. INSIGHT был разработан, чтобы выявить с 90% достоверностью 25% относительное различие между группами лечения с 5%-ым уровнем значимости. В данном исследовании относительный риск и 95% доверительный интервал (CI) приводятся для рандомизированного сравнения; отношение рисков и 95% доверительный интервал приводятся для нерандомизированного сравнения пациентов, которые имели диабет исходно, с теми, у кого диабета не было. Все исследования были проведены с использованием SPSS версия 10.0 (SPSS Inc, 2001) [1, 2].

Результаты

В исследовании INSIGHT зарегистрировано 6321

пациента, из них 1302 имели диабет исходно. Демографические характеристики и факторы риска были хорошо сбалансированы между группами лечения нифедипином и ко-амилозидом. Объединение групп лечения показало некоторые различия между группами пациентов с СД и без СД. При сравнении у пациентов с СД реже отмечались гиперхолестеринемия, курение, отягощенный семейный анамнез по ИМ, группы практически не отличались по уровню сердечно-сосудистой заболеваемости, а распространенность заболеваний периферических сосудов и протеинурия значительно чаще отмечалась у пациентов с СД (табл. 1). Средний возраст был немного ниже в группе нифедипина у пациентов с СД, чем у получающих ко-амилозид (66.0 против 65.1 лет); в группе без СД исходно пациенты, получающие нифедипин, имели протеинурию чаще, чем пациенты в группе ко-амилозида (см. табл.1).

Контроль АД и ЧСС

Снижение АД было практически одинаковым как у пациентов, получающих нифедипин, так и у пациентов, получающих ко-амилозид в подгруппах с СД и без СД (рис. 2). Среди больных СД исходно систолическое артериальное давление (САД) определялось на уровне 175 мм у пациентов в группе нифедипина и 176 мм рт.ст. у пациентов в группе ко-амилозида. При заключительном посещении отмечалось снижение САД до 144 и 145 мм соответственно. В обеих группах диастолическое артериальное давление (ДАД) уменьшилось с 98 мм рт. ст. до 82 мм рт. ст. при заключительном посещении. Сходные изменения САД и ДАД отмечены в группе пациентов, не имеющих диабета в начальном периоде. Частота сердечных со-

Таблица 1

Демографические показатели и факторы риска						
Показатель	Диабет			Без диабета		
	нифедипин n (%)	ко-амилозид n (%)	комбинация n (%)	нифедипин n (%)	ко-амилозид n (%)	комбинация n (%)
пациенты, n	649	653	1302	2508	2511	5019
Демографические характеристики						
Мужчины	309 (47.6)	315 (48.2)	624 (47.9)	1147 (45.7)	1158 (46.1)	2305 (45.9)
Женщины	340 (52.4)	338 (51.8)	678 (52.1)	1361 (54.3)	1353 (53.9)	2714 (54.1)
Возраст, лет						
<60	144 (22.2)	130 (19.9)	274 (21.0)	617 (24.6)	573 (22.8)	1190 (23.7)
60-70	327 (50.4)	318 (48.7)	645 (49.5)	1186 (47.3)	1238 (49.3)	2424 (48.3)
>70	178 (27.4)	205 (31.4)	383 (29.4)	705 (28.1)	700 (27.9)	1405 (28.0)
Факторы риска						
Гиперхолестеринемия	225 (34.7)	220 (33.7)	445 (34.2)	1421 (56.7)	1424 (56.7)	2845 (56.7)
Курение	89 (13.7)	86 (13.2)	175 (13.4)	802 (32.0)	816 (32.5)	1618 (32.2)
Семейный анамнез по ИМ	72 (11.1)	55 (8.4)	127 (9.8)	576 (23.0)	605 (24.1)	1181 (23.5)
Гипертрофия ЛЖ	77 (11.9)	69 (10.6)	146 (11.2)	261 (10.4)	267 (10.6)	528 (10.5)
Коронарная болезнь сердца	39 (6.0)	47 (7.2)	86 (6.6)	170 (6.8)	150 (6.0)	320 (6.4)
Перегрузка левого желудочка	43 (6.6)	35 (5.4)	78 (6.0)	158 (6.3)	162 (6.5)	320 (6.4)
Перенесенный ИМ	41 (6.3)	38 (5.8)	79 (6.1)	154 (6.1)	150 (6.0)	304 (6.1)
Периферические сосудистые заболевания	37 (5.7)	39 (6.0)	76 (7.6)	143 (5.7)	134 (5.3)	277 (5.5)
Протеинурия	45 (6.9)	38 (5.8)	83 (6.4)	53 (2.1)	34 (1.4)	87 (1.7)

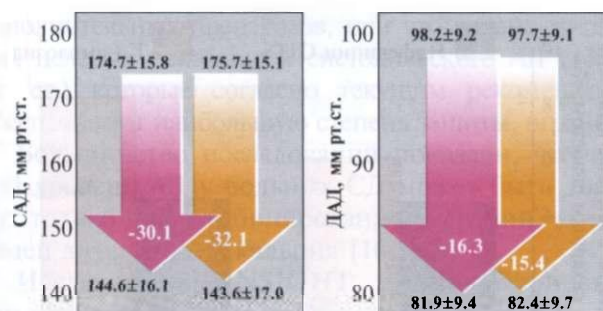


Рис. 2. INSIGHT – контроль АД у пациентов с диабетом. Изменение артериального давления от исходного.

кращений (ЧСС) уменьшилась аналогично как у леченных нифедипином, так и леченных ко-амилозидом, у пациентов в подгруппах с СД и без СД.

Пациенты, получающие ко-амилозид, значительно чаще находились на комбинированной терапии, чем пациенты, получающие нифедипин ($p=0.027$). Пациенты с СД также чаще получали комбинированную терапию (шаги 3-5), чем пациенты без СД (табл. 2). Среди пациентов, имеющих СД исходно, 57% получающих нифедипин и 51% получающих ко-амилозид находились на монотерапии исследуемыми препаратами по сравнению с 64 и 62%, соответственно, среди пациентов без СД.

Ингибиторы АПФ применялись у 1933 пациентов (61%) в группе нифедипина и у 1880 пациентов (59%) в группе ко-амилозида. Среди пациентов с исходным диабетом 697 (54%) получали ингибиторы АПФ по сравнению с 1811 (36%) пациентами без диабета.

Результаты в группе пациентов сахарным диабетом. По первичным конечным точкам группы пациентов, принимавших нифедипин и ко-амилозид, не различались; по вторичным конечным точкам выявлено достоверное преимущество в группе нифедипина (рис. 3).

В группе, получающей нифедипин, 8.3% пациентов имели первичные результаты по сравнению с 8.4% в группе ко-амилозида (относительный риск, 0.99; 95% CI, 0.69, 1.42; $p=1.00$). Достоверно меньше пациентов, получающих нифедипин, имели вторичные результаты в сравнении с пациентами группы ко-амилозида (14.2% против 18.7%; относительный риск, 0.76; 95% CI, 0.59, 1.42; $p=0.03$) (см. рис. 3).

Таким образом, различий между группами нифедипина и ко-амилозида в возникновении инсульта, коронарной болезни сердца, сердечной недостаточ-

Таблица 3

Первичные и вторичные исходы в подгруппе с сахарным диабетом

Показатель	Нифедипин (n=649) n (%)	Ко-амилозид (n=653) n (%)	Относительный риск (95% CI)
Инсульт	17(2.6)	19(2.9)	0.90(0.47,1.72)
ИМ и внезапная смерть	28 (4.3)	25 (3.8)	1.13(0.66,1.91)
Сердечная недостаточность	9(1.4)	6 (0.9)	1.51 (0.54, 4.22)
Основные сердечно-сосудистые события	46(7.1)	49 (7.5)	0.95(0.64,1.39)
Сердечно-сосудистая смертность	19(2.9)	19(2.9)	1.01(0.54,1.88)
Общая смертность	44 (6.8)	59 (9.0)	0.75(0.52,1.09)

ности, важных сердечно-сосудистых событий, смерти от сердечно-сосудистых причин не отмечалось ($p>0.05$ во всех случаях) (табл. 3).

Среди пациентов, получающих ингибиторы АПФ, не было никаких существенных различий по частоте первичных или вторичных результатов между группами ко-амилозида и нифедипина. Не было также значимых отличий по первичным и вторичным результатам между группами лечения в пределах подгруппы пациентов, которые не получали ингибиторы АПФ.

В группе без диабета в начальном периоде частота первичных исходов и вторичных исходов не различалась в группах нифедипина и ко-амилозида (см. рис. 3). В группе нифедипина 5.8% пациентов имеющих первичный результат сравнимы с 5.1% пациентов из группы ко-амилозида (относительный риск, 1.15; 95% CI, 0.91, 1.45; $p=0.24$). Не было также значительного различия в частоте развития вторичных исходов между группой нифедипина и группой ко-амилозида (11.6% против 11.0%; относительный риск, 1.06; 95% CI, 0.91, 1.24; $p=0.48$) (рис. 3).

В объединенных группах, получающих нифедипин и ко-амилозид, пациенты без диабета реже имели первичные исходы, чем пациенты с диабетом (5.4% против 8.4%; относительный риск, 1.54, 95% CI, 1.24, 1.90; $p<0.001$) (см. рис. 3). Также значительно реже пациенты без СД имели вторичные результаты, чем пациенты с СД (11.3% против 16.4%; относительный риск, 1.46; 95% CI, 1.26, 1.68; $p<0.001$) (табл. 4, рис. 3).

Таблица 2

Использование дополнительных гипотензивных препаратов

Показатель	Диабет		Без диабета	
	нифедипин n(%)	ко-амилозид n(%)	нифедипин n(%)	ко-амилозид n(%)
Пациенты, получающие дополнительные препараты	279(43.0)	320(49.0)	906(36.1)	959(38.2)
Один дополнительный препарат (шаг 3-4)	214(33.0)	239(36.5)	726(28.9)	708(28.2)
Два и более дополнительных препарата (шаг 5)	65(10.0)	81(12.4)	180(7.2)	251(10.0)

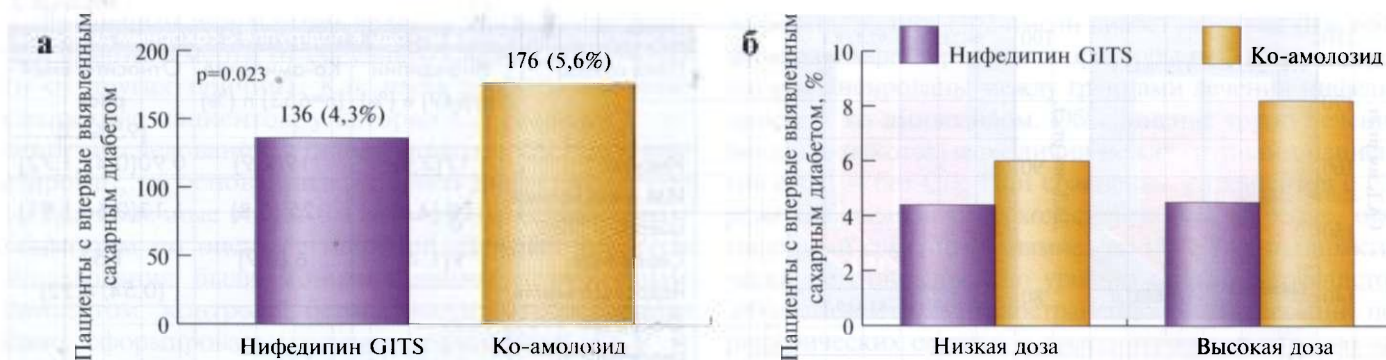


Рис. 3. Случаи впервые выявленного сахарного диабета.

Случаи возникновения сахарного диабета в ходе исследования: Частота развития новых случаев СД в течение исследования была значимо ниже в группе пациентов, получающих нифедипин ($n=136$, 4,3%), чем в группе, получающей ко-амлолозид ($n=176$, 5,6%; $p=0.023$) (рис. 3а) При этом в группе ко-амлолозида отмечен дозозависимый эффект по частоте развития новых случаев СД, в то время как в группе нифедипина подобных наблюдений не обнаружено (рис. 3б).

Обсуждение

Анализ данных, относительно большой группы пациентов с гипертензией с сахарным диабетом показал, что частота развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти от сердечно-сосудистых причин у больных, получающих гипотензивную терапию нифедипином GITS, не отличалась от таковой в группе, получающей ко-амлолозид. Однако, в отличие от терапии мочегонными средствами, лечение нифедипином GITS было ассоциировано с более низкой смертностью и частотой развития новых случаев СД. Это предполагает, что длительное действие дигидропиридиновых кальциевых блокаторов эффективнее, чем традиционных антигипертензивных препаратов для предотвращения основных нефатальных и фатальных сердечно-сосудистых событий у больных диабетом и артериальной гипертензией. Преимущество блокаторов кальция перед традиционной терапией, включающей диуретики и β -блокаторы, кроме всего прочего, обусловлено подтвержденной метаболической нейтральностью —

достоверно более низкой частотой возникновения новых случаев диабета (4,3% против 5,6%; $p=0.02$) при длительности лечения 4 года. Преимущества в плане контроля других метаболических показателей также были на стороне пролонгированной формы нифедипина: в конце исследования гиперлипидемия отмечена у 6,3% пациентов в группе ко-амлолозида и у 4,0% в группе нифедипина, гиперурикемия у 6,4 и 1,3% соответственно, гипокалиемия у 6,2 и 1,9% соответственно. Данные различия не были связаны с дополнительной терапией ингибиторами АПФ, так как количество получающих ее пациентов не различалось достоверно между группами.

Множество исследований (UKPDS, ALLHAT, ARIC, HOPE, SCOPE, CAPPP, INVEST, LIFE, ALPIN и др.) свидетельствует об увеличении риска развития диабета у больных, леченных мочегонными средствами и неселективными β -блокаторами, в то же время ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина (АРА) и блокаторы кальциевых каналов или не имеют подобного эффекта или уменьшают вероятность развития новых случаев диабета. Это может быть объяснено снижением инсулинорезистентности тканей на фоне терапии ингибиторами АПФ, антагонистами ангиотензина II и антагонистами кальция.

В связи с этим оценка случаев возникновения диабета должна быть частью всех испытаний гипотензивных препаратов.

Снижение систолического и диастолического АД было практически одинаково в исследуемых группах с СД и без диабета, независимо от получаемого препарата (нифедипина или мочегонных средств). Пациенты с диабетом имели немного более высокое исходное АД и более высокие цифры в конце исследования. Кроме того, им чаще была необходима комбинированная терапия, чем пациентам без диабета. Наконец, у пациентов с диабетом диастолическое АД в финале исследования было ниже 90 мм рт. ст. (82 мм рт. ст.), но систолическое давление оставалось на уровне 140 мм рт. ст. Эти результаты согласуются с результатами других исследований, в которых показано, что эффективная гипотензивная терапия пациентов с диабетом требует больше

Таблица 4

Первичные и вторичные исходы у пациентов с СД и без диабета

Показатель	Нифедипин GITS	Ко-амлолозид	Всего
Первичные исходы, %			
пациенты с диабетом	8.3	8.4	8.4
пациенты без диабета	5.8	5.1	5.4
Вторичные исходы, %			
пациенты с диабетом	14.2	18.7	16.4
пациенты без диабета	11.6	11.0	11.3

дополнительных препаратов, при этом шанс достижения целевых показателей систолического АД (130 мм рт. ст.) которые согласно текущим рекомендациям обеспечивают наибольшую степень защиты, ограничен.

Большинство исследований показали, что целевой уровень АД у больных СД может быть достигнут только при комбинированной терапии, включающей антагонисты кальция [16-20].

Исследование INSIGHT продемонстрировало, что нифедипин и диуретическая терапия с ко-амилозидом имели сопоставимую эффективность в предотвращении сердечно-сосудистых или цереброваскулярных осложнений у больных с артериальной гипертензией и по крайней мере одним дополнительным сердечно-сосудистым фактором риска. При этом частота вторичных точек исследования была достоверно ниже в группе пациентов с СД при терапии нифедипином.

В рамках активного изучения антиатерогенных свойств блокаторов кальциевых каналов и обсуждения их клинического значения в исследовании INSIGHT подтверждено, что нифедипин GITS имеет достоверно более выраженный антиатерогенный эффект, чем мочегонная терапия, которая может обеспечивать дополнительную сердечно-сосудистую защиту в долгосрочной перспективе. По данным исследований, основанных на результатах компьютерной томографии, доказано замедление кальцификации коронарных артерий (индекс кальцификации практически в 2 раза ниже по сравнению с группой

ко-амилозида), также отмечено значительное замедление атеросклеротического процесса по результатам измерения ТИМ методом ультразвука, а эти показатели относятся к маркерам прогрессирования атеросклероза. Антиатерогенный эффект пролонгированной формы нифедипина был установлен также в ходе другого исследования — ENCORE, в котором доказано, что терапия ОСМО-адалатом приводит к предотвращению спастических реакций в коронарных артериях в связи с улучшением в них функции эндотелия. Убедительные доказательства замедления прогрессирования атеросклероза на фоне терапии дигидропиридиновыми антагонистами кальция получены также в исследованиях ELSA и PREVENT.

Выводы

1. Нифедипин GITS столь же эффективен, как диуретическая терапия, в отношении предотвращения сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом и гипертонией.
2. У пациентов, получающих нифедипин GITS, значительно реже развивается диабет и отмечаются вторичные результаты (соединение всех причин летальности- смерти от сосудистой причины и смерти от других причин), чем у пациентов, получающих терапию диуретиком.
3. Результаты исследования предполагают, что нифедипин GITS можно рассматривать как возможный препарат для пациентов с диабетом и гипертонией.

Литература

1. G.Mancia, V. Brown, A.Castaigne, P.Leeuw, C.R.Palmer, T. Rosental, G.Wagener, L. M. Ruilope // Outcomes with nifedipine GITS or co-amilofide in hypertensive diabetics and non diabetics in Intervention as a goal in hypertension (INSIGHT) (Hypertension. 2003;41:431-436)
2. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, Ruilope LM. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). Lancet. 2000;356:366-372.
3. Curb J.D. Pressl S.L. Cutler J. et al. SHEP Cooperative Reserch Group // JAMA 1996. 276, 1886-1892
4. Kannel W.B. McGee D.L. Diabetes and cardiovascular risk factor: the Framingham Study. Circulation 1979; 59: 8-13
5. Haffner S. Lehto S. Ronnemaa T. et al. Mortality from coronary heart disease in subject with type 2 diabetes and nondiabetic subject with and without myocardial infarction N. Engl. J. Med. 1998;339:229-234
6. Padwal R. Straus SE, McAlister F A Evidence based management of hypertension: cardiovascular risk factors and their effects on the decision to treat hypertension: evidence based review. BMJ. 2001;322:977-980
7. Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: an update. Hypertension. 2001;37:1053-1059
8. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular complications in type2 diabetes:UKPDS 39 BMJ. 1998;317:713-720
9. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Aurup P, Edelman J, Snapinn S, for the LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet. 2002;359:1004-1010.
10. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, for the LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet. 2002;359:995-1003.
11. Schrier RW, Estacio RO. Additional follow-up from the ABCD trial in patients with type 2 diabetes and hypertension. N Engl J Med. 2000;343:1969.
12. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial: HOT Study Group. Lancet. 1998;351: 1755-1762.
13. Lidholm LH, 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 Study Group. J. Hypertens. 2000; 18: 1671-1675.
14. Tatti P, Pahor M, Byington RP et al. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM Diabetes Care. 1998; 21:597-603.
15. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002;288: 2981-2997
16. Tuomilehto J, Rastenyte D, Berkenhager WH et al. Effect of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension: Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. N Eng J Med. 1999;340:677-684
17. Brenner BM, Cooper ME, 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; 345:851-860.
18. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2001; 345: 870-878.
19. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effect of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: result of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Lancet. 2000;355:253-259.
20. Gong L, Zhang W, ZbuY, et al. Staghai Trial of Nifedipine in Elderly (STONE) 1996; 14: 1237-1245
21. Perine C J, Handberg-Thurmond E, Marks P et al. Rationale and design of the International Verapamil SR Trandolapril Study (INVEST) JACC 1998; 32: 1228-1232
22. Zanchetti I et al, European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA) Fachzeitschrift Circulation 2002. 10.1161
23. Hansson L, Hender T, Lund-Johansen P et al. The Nordic Diltiazem (NORDIL) study. Lancet 2000; 356: 359-365
24. Kaplan NM. Hypertension trials: 1990 to 2000. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2001; 10: 501-505.