

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛОЗАРТАНА И ЭНАЛАПРИЛА (ИССЛЕДОВАНИЕ ЭЛЛА)

Н.М. Чихладзе, О.А. Сивакова, Х.Ф. Самедова, Г.Н. Литонова,
Е.Б. Яровая, И.Е. Чазова

Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова Российского кардиологического научно-производственного комплекса Росмедтехнологий, Москва

Сравнительный анализ антигипертензивной эффективности лозартана и эналаприла (исследование ЭЛЛА)

Н.М. Чихладзе, О.А. Сивакова, Х.Ф. Самедова, Г.Н. Литонова, Е.Б. Яровая, И.Е. Чазова

Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова Российского кардиологического научно-производственного комплекса Росмедтехнологий, Москва

Цель. Сравнить антигипертензивный эффект блокатора AT_1 -ангиотензиновых рецепторов лозартана и ингибитора АПФ эналаприла (в том числе их комбинаций с гидрохлортиазидом).

Материал и методы. В 12-недельное открытое сравнительное рандомизированное исследование было включено 60 больных артериальной гипертензией (АГ) разной степени тяжести в возрасте от 30 до 65 лет. Больные группы I (n=30) получали лозартан, а больные групп II (n=30) – эналаприл. Динамику артериального давления (АД) оценивали по данным клинического измерения и суточного мониторирования (СМАД). Определяли микроальбуминурию (МАУ), концентрацию альдостерона и активность ренина в плазме крови.

Результаты. Целевой уровень АД достигнут в 76,6% случаев в группе I и в 73,3% - в группе II. В подгруппе больных с умеренной АГ 2 степени (n=50) систолическое АД нормализовалось у 96% больных в группе I и у 72% - в группе II. В обеих группах наблюдалась положительная динамика показателей СМАД. Отмечено достоверное уменьшение МАУ, а также уровня мочевой кислоты в крови.

Заключение. Препараты лозартана (Лозап, Зентива) и лозартана в комбинации с гидрохлортиазидом (Лозап плюс, Зентива) продемонстрировали сопоставимую с эналаприлом антигипертензивную эффективность, а также нефропротективные свойства.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, лозартан, эналаприл, микроальбуминурия

РФК 2008;1:44-48

Comparative analysis of losartan and enalapril antihypertensive efficacy (ELLA trial)

N.M. Chikhladze, O.A. Sivakova, H.F. Samedova, G.N. Litonova, E.B. Yarovaya, I.E. Chazova

Institute of Cardiology named after A. L. Myasnikov, Russian Cardiological Research Complex of Rosmedtechnology, Moscow

Aim. To compare antihypertensive efficacy of AT_1 receptors blocker (losartan) and ACE inhibitor (enalapril), including their combinations with hydrochlorothiazide.

Material and methods. 60 patients (30-65 y.o.) with arterial hypertension (HT) of stages 1-3 were involved in 12-week opened comparative randomized study. Patients of group-I (n=30) received losartan, patients of group-II (n=30) - enalapril. Blood pressure (BP) changes assessed on the basis of clinical measurements and ambulatory monitoring. Microalbuminuria (MAU) levels, plasma aldosterone levels and plasma renin activity were estimated.

Results. Target BP levels were reached in 76,6% of patients in group-I and in 73,3% of patients in group-II. Among patients with moderate HT of stage 2 (n=50) target BP levels were reached in 96% of patients in group-I and in 72% of patients in group-II. Patients of both groups had positive changes in BP levels according to ambulatory BP monitoring. Significant reduction in MAU level and uric acid plasma concentrations were observed.

Conclusion. Losartan (Losap, Zentiva) and losartan combination with hydrochlorothiazide (Losap-plus, Zentiva) demonstrated antihypertensive efficacy comparable with this of enalapril as well as nephroprotective features.

Key words: arterial hypertension, losartan, enalapril, microalbuminuria

Rational Pharmacother. Card. 2008;1:44-48

В настоящее время ведущая роль при медикаментозном лечении артериальной гипертензии (АГ) отводится препаратам, способным эффективно контролировать уровень артериального давления (АД).

Результаты крупных рандомизированных исследований позволили сделать следующий вывод: способность препарата снижать уровень систолического АД является важнейшим условием снижения риска развития сосудистых мозговых и коронарных осложнений [1,2]

Проведение сравнительного анализа эффективности различных антигипертензивных препаратов является одной из важнейших задач фармакотерапии АГ. Информация о способности конкретного препарата контролировать уровень АД является залогом успешного лечения.

Особый интерес вызывает сопоставление эффективности препаратов различных групп, подавляющих активность ренин-ангиотензиновой системы (РАС) - ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента

(иАПФ) и блокаторов AT_1 рецепторов ангиотензина II (БРА).

БРА, по сравнению с иАПФ, обеспечивают более полную и селективную блокаду РАС, поскольку нейтрализуют эффекты ангиотензина II вне зависимости от путей его образования – классического или альтернативного.

Первый представитель класса БРА – лозартан – действует на протяжении 24 часов и способен обеспечивать органопroteкцию у разных категорий больных АГ [3,4]. Представляется обоснованным сопоставление эффективности лозартана и эналаприла – одного из наиболее часто применяемых иАПФ, - эффективность которого подтверждена в ряде клинических исследований.

Цель исследования – сравнить антигипертензивный эффект блокатора AT_1 -ангиотензиновых рецепторов лозартана (в том числе в комбинации с гидрохлортиазидом) и ингибитора АПФ эналаприла по данным клинического и суточного мониторирования АД.

Для осуществления этой цели была предпринята работа по оценке эффективности и переносимости блокатора АТ₁-рецепторов Лозапа и Лозапа плюс у больных артериальной гипертонией (исследование ЭЛЛА).

Материал и методы

В открытое сравнительное рандомизированное проспективное исследование было включено 60 больных АГ (22 мужчин, 38 женщин) 1-3-й степени в возрасте от 30 до 65 лет ($52,9 \pm 8,6$ лет). Критерии исключения из исследования представлены ранее Н.М. Чихладзе (2007) [5].

Пациентам, получавшим ранее антигипертензивную терапию, за 2 недели до включения в исследование проводилась отмена применяемых препаратов.

Все пациенты были ознакомлены с целью исследования и давали письменное информированное согласие на участие в нем.

В соответствии с принятым протоколом, исходно, через 4, 8 и 12 недель приема препарата проводился общий осмотр, традиционное ручное (клиническое) измерение АД в положении сидя. В эти же сроки проводили суточное мониторирование АД (СМАД), ЭКГ в 12 стандартных отведениях, исследование биохимических параметров крови (уровень креатинина, глюкозы, калия, АСТ, АЛТ, мочевой кислоты, общего холестерина, триглицеридов, С-реактивного белка), определение микроальбуминурии (МАУ). МАУ определяли турбидиметрическим методом на биохимическом анализаторе «Экспресс плюс».

Суточное мониторирование АД проводилось на аппаратах «SpaceLabs 90207» и «ABPM-04». Интервалы между измерениями составляли в дневное время с 7 до 23.00 – каждые 20 минут, с 23.00 до 7.00 – каждые 30 минут. Определяли средние величины систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) за 24 часа, за дневной и ночной периоды времени, а также индекс времени (ИВ) и вариабельность (Var) в дневные и ночные часы; также оценивалась степень ночного снижения (СНС) систолического и диастолического АД.

У части больных ($n=30$) проведено исследование параметров ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) – концентрации альдостерона (КАП) и активности ренина (АРП) в плазме крови. Эти показатели определялись исходно в условиях покоя и после ходьбы (1 час). КАП и АРП оценивали методом радиоиммунного анализа с помощью наборов фирмы «Immunotek» (Чехия).

Исследование проводилось в 2-х параллельных группах по 30 человек. В группе I больные получали лозартан в дозе 50 мг 1 раз в день (Лозап, Зентива, Чехия), а в группе II (группа сравнения) – эналаприл в дозе 20 мг 1 раз в день. При недостижении целевого уровня АД через 4 недели лечения в группе I проводилась заме-

на лозапа на фиксированную комбинацию лозап 50 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг (Лозап плюс) 1 раз в сутки, а в группе II к эналаприлу в суточной дозе 20 мг добавлялся гидрохлортиазид 12,5 мг – 1 раз в день. Через 8 недель лечения при недостаточном гипотензивном эффекте проводилось дальнейшее титрование дозы: в группе I к лозапу плюс (утренний прием) присоединялся лозап в дозе 50 мг/сут (вечерний прием), а в группе II дозу эналаприла увеличивали до 40 мг/сут (по 20 мг 2 раза в день).

За целевой уровень АД принято снижение АД ниже 140/90 мм рт.ст. по данным клинического измерения.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакетов статистических программ STATISTICA 6.0 и SPSS 13.0. Для каждой из непрерывных величин в зависимости от типа распределения приведены среднее (M) и стандартное отклонение (σ), либо медиана и квартили распределения. При сравнении обеих групп до начала лечения по основным показателям (в зависимости от их типа распределений) использовались t -критерий Стьюдента или U критерий Манна-Уитни. Для анализа таблиц сопряженности 2×2 применялся двусторонний точный критерий Фишера, для таблиц сопряженности 2×3 (сравнение групп по тяжести течения АГ) – критерий χ^2 . Для сравнения биохимических показателей до лечения и через 3 месяца терапии применялся парный t -критерий Стьюдента или его непараметрический аналог – критерий Уилкоксона.

Для построения оценки отношения шансов (OR) и 95%-доверительных интервалов (95% ДИ) использовалась модель бинарной логистической регрессии. Значимость регрессии (p) оценивалась с помощью метода максимального правдоподобия.

Результаты и обсуждение

Обе рассматриваемые группы были сопоставимы по исходным клиническим характеристикам: по возрасту ($52,36 \pm 9,75$ лет и $53,47 \pm 7,32$ лет, соответственно), длительности анамнеза АГ (медиана 7 (квартили 5-15 лет) и медиана 8,5 (квартили 3-19 лет), соответственно). По уровням клинического систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД до начала лечения статистически достоверные различия между группой I ($163,17 \pm 8,71/96,8 \pm 7,4$ мм рт.ст.) и группой II ($161,8 \pm 10,1/96,4 \pm 6,8$ мм рт.ст.) отсутствовали.

У большинства больных (83,3%) в нашем исследовании наблюдалась АГ 2-й степени. 25 больных АГ 2-й степени вошли в группу I и 25 – в группу II.

В группе I монотерапия лозапом на протяжении 12 недель была достаточна и эффективна у 11 из 30 (36,7%) больных, а в группе II монотерапия эналаприлом – у 10 из 30 (33,3%) больных. Число пациентов, получавших комбинированную терапию в группе I, со-

ставило 19 (63,3%), а в группе II – 20 (66,7%).

Полученные нами результаты согласуются с современными представлениями о необходимости применения комбинированной терапии для эффективного контроля АД у большинства больных АГ [6].

Через 12 недель лечения на фоне проводимой моно- и комбинированной терапии в группе I (лозартан) целевой уровень по систолическому и диастолическому АД был достигнут у 23 (76,6%) из 30 больных, а в группе II (эналаприл) – у 22 (73,3%) больных.

О сопоставимой антигипертензивной эффективности лозартана и эналаприла свидетельствуют также и результаты других исследований [7,8].

Доля больных АГ 2-й степени, достигших целевого уровня по систолическому АД через 12 недель лечения в группе I (лозартан), была достоверно выше – 96%, чем в группе II – на фоне терапии эналаприлом – 72%. При этом, различия между группами были статистически значимыми: отношение шансов для достигших целевого уровня по систолическому АД составило 9, доверительный интервал – 0,99 – 87,6 ($p=0,015$). Выявленная эффективность лозартана в плане коррекции систолического АД заслуживает внимания, поскольку именно систолическое АД рассматривается как более сильный фактор риска сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с диастолическим АД [9].

Для более полного представления о способности исследуемых препаратов контролировать уровень АД на протяжении 24 часов всем пациентам проводилось СМАД. По данным СМАД, через 12 недель лечения, в среднем, в обеих группах выявлено достоверное снижение показателей систолического и диастолического АД за 24 часа, за дневной и ночной периоды времени (табл. 1). Статистически достоверные различия между группами по этим показателям отсутствовали.

Как было отмечено выше, наилучший контроль по-

казателей АД (по данным клинических измерений) отмечен в подгруппе пациентов с АГ 2-й степени. Результаты СМАД в этой подгруппе также свидетельствовали о достаточно высоком проценте лиц с нормализацией АД в дневные и в меньшей степени в ночные часы. Отмечалось некоторое преимущество лозапа по сравнению с эналаприлом по влиянию на САД в ночные часы (рис. 1)

При анализе группы в целом динамика нагрузки давлением, которая оценивалась по индексу времени (ИВ), свидетельствовала о достоверном снижении этого показателя в обеих группах в дневные и в меньшей степени в ночные часы.

Показатели вариабельности САД и ДАД в дневное и ночное время на фоне обоих режимов лечения достоверно не изменялись. Индивидуальный анализ показал, что у большинства больных исходно вариабельность САД, и особенно ДАД, в дневные и ночные часы не была повышена и осталась в пределах нормаль-

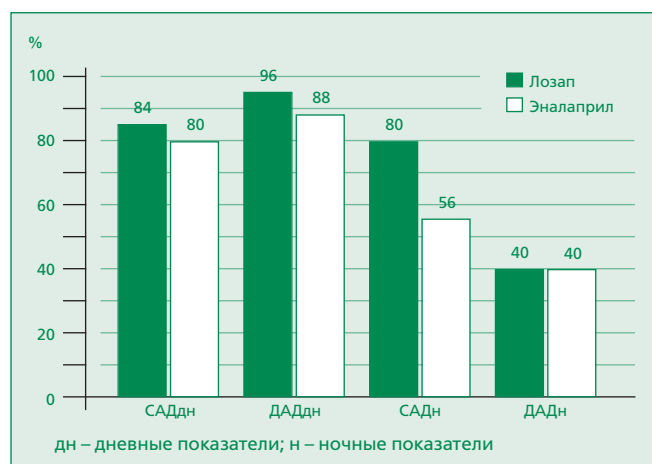


Рисунок 1. Частота нормализации показателей АД в дневные и ночные часы, по данным СМАД, у больных АГ 2-й степени (n=50)

Таблица 1. Изменения показателей СМАД в группах 1 и 2 на фоне лечения

Показатель	Группа 1 (лозартан), n=30		Группа 2 (эналаприл), n=30	
	исходно	12 нед	исходно	12 нед
Ср/24 САД, мм рт.ст.	139,6±9,9	125,4±12,0 ^a	144,2±17,1	126,6±15,1 ^a
Ср/24 ДАД, мм рт.ст.	85,2±9,5	75,1±8,2 ^a	84,3±9,7	75,1±9,3 ^a
СрСАД _{дн} , мм рт.ст.	143±10,0	129,1±13,1 ^a	146,6±16,4	129,8±15,7 ^a
СрДАД _{дн} , мм рт.ст.	88,8±9,5	78,3±9,1 ^a	86,7±9,5	78,3±9,7 ^b
СрСАД _н , мм рт.ст.	128,8±12,7	115,0±11,8 ^a	138,5±20,5	118,5±16,5 ^a
СрДАД _н , мм рт.ст.	75,2±11,0	65,9±8,2 ^a	78,2±12,0	67,3±10,3 ^a
ИВСАД _{дн} , %	57,1±25,0	26,2±26,0 ^a	58,3±31,6	26,7±32,8 ^a
ИВДАД _{дн} , %	45,8±30,5	19,9±24,0 ^a	36,8±26,4	18,0±22,7 ^b
ИВСАД _н , %	66,9±26,0	32,2±29,8 ^a	72,7±32,9	40,9±37,8 ^a
ИВДАД _н , %	33,5±31,1	12,6±17,5 ^a	44,8±32,8	15,3±21,3 ^a

Результаты представлены в виде M±δ
a - $p<0,001$; b - $p<0,01$, – достоверность различий по сравнению с исходным уровнем, дн – дневные показатели, н – ночные показатели

ных величин на фоне лечения лозартаном и эналаприлом.

Нормальная (<10%) степень ночного снижения систолического АД наблюдалась у 18 (60%) больных на фоне терапии лозартаном и у 14 (46,7%) на фоне терапии эналаприлом. При этом исходно этот показатель был в пределах нормы у 40% в группе I (лозартан) и у 20% в группе II (эналаприл).

Результаты исследования параметров АД в разное время суток свидетельствуют о более эффективном контроле АД в обеих группах в дневные часы по сравнению с ночными. При отдельном рассмотрении пациентов с нарушенным суточным ритмом АД было установлено, что в группе I их доля составила 40% (n=12), а в группе II – 53% (n=16). Большинство из них имело АГ 2-й степени. В большинстве случаев (в 58% в группе I и в 60% в группе II) целевой уровень клинического АД достигался у этих пациентов при однократном (утреннем) приеме препаратов. Результаты СМАД позволяют получить более полную информацию и свидетельствуют о необходимости приема препаратов в случаях нарушенного суточного ритма не только утром, но и вечером.

Анализ биохимических показателей крови на фоне проводимой терапии позволил установить, что уровень калия плазмы достоверно не изменялся, составив в I группе (лозартан) до и после лечения $4,90 \pm 0,47$ ммоль/л и $4,97 \pm 0,45$ ммоль/л, соответственно, а в группе II (эналаприл) – $4,92 \pm 0,51$ ммоль/л и $4,91 \pm 0,38$ ммоль/л, соответственно. Уровень глюкозы, показатели липидного профиля, креатинина также в обеих группах достоверно не изменялись.

В обеих группах отмечена достоверная положительная динамика уровня мочевой кислоты: в группе I (лозартан) исходно – $333,47 \pm 101,88$ мкмоль/л, после лечения – $304,80 \pm 93,28$ мкмоль/л ($p < 0,007$); в группе II (эналаприл) – $350,61 \pm 90,20$ мкмоль/л и $320,47 \pm 90,00$ мкмоль/л ($p < 0,02$), соответственно.

В ряде исследований было показано, что у пациентов с АГ лозартан нейтрализует вызванное тиазидными диуретиками увеличение уровней мочевой кислоты в сыворотке крови [10]. Способность лозартана снижать содержание мочевой кислоты в сыворотке крови была продемонстрирована и у больных АГ, страдающих подагрой [11]. Эти наблюдения заслуживают особого внимания в свете данных о том, что уровень сывороточной мочевой кислоты коррелирует с развитием нефроангиосклероза [12], а также является независимым фактором риска смерти от сердечно-сосудистых причин [13].

Данные литературы свидетельствуют о высокой антигипертензивной эффективности и возможности обеспечения органопroteкции, в частности нефропротекции, не только на фоне терапии ингибиторами

АПФ, но и БРА [9]. В соответствии с современными рекомендациями по лечению АГ (2007) в числе показаний к назначению БРА значится диабетическая нефропатия, а также наличие протеинурии и МАУ [6].

В нашем исследовании оценивалась динамика МАУ – раннего маркера поражения почек у больных АГ. В среднем, по обеим группам до лечения величина МАУ статистически достоверно не различалась. На фоне лечения выявлена достоверная положительная динамика в показателях МАУ: величина ее исходно и после лечения составила (медиана и квартили): 20,7 (15,5–36,0) и 13,65 (9,4 – 19,6), $p < 0,05$ в группе I (лозартан) и 19,8 (12,4 – 35) и 12,25 (7,0 – 19,3), $p < 0,05$ в группе II (эналаприл), соответственно.

О нефропротективной (антипротеинурической) эффективности лозартана свидетельствуют результаты лечения этим препаратом больных с диабетической и недиабетической нефропатией [14,15].

У части пациентов (n=30, по 15 человек из каждой группы) мы провели оценку эффективности терапии в зависимости от исходного состояния РААС.

Как известно, антигипертензивная эффективность препаратов, блокирующих эффекты ангиотензина II, в большей мере выражена у больных с активацией ренин-ангиотензиновой системы. Исходно между группами не было достоверных различий по уровню АРП: в группе I – $0,71 \pm 0,69$ нг/мл/час – в покое и $3,14 \pm 2,44$ нг/мл/час – после ходьбы. Нами не выявлена зависимость между степенью снижения АД и исходными уровнями КАП и АРП. Индивидуальный анализ показал, что у большинства наших пациентов (в 83%) определялись нормальные показатели АРП на фоне стимулирующего воздействия ходьбы. В группе I (лозартан) из числа больных с нормальным уровнем АРП (n=12) целевой уровень по систолическому и диастолическому АД был достигнут у 8 (67%), а в группе II (эналаприл) у 10 из 13 (76%). У 5 из 30 больных наблюдалась низкорениновая форма гипертонической болезни – из них трое из группы I и двое из группы II. При этом, в группе I у одного пациента АД нормализовалось, а у двоих – значительно снизилось, но не до целевого уровня. В группе II (эналаприл) у обоих пациентов АД нормализовалось. Немногочисленный состав группы не позволяет сделать однозначный вывод, однако можно заключить, что оба препарата могут успешно применяться не только у больных с норморениновой, но и с низкорениновой АГ.

Важным преимуществом препаратов из класса БРА является их хорошая переносимость. В нашем исследовании препараты Лозап и Лозап плюс продемонстрировали отличную переносимость: побочных эффектов на фоне их приема не зарегистрировано. В группе пациентов, получавших эналаприл, в трех случаях возник сухой кашель, однако выраженность его была мини-

мальной и не требовала отмены препарата.

Заключение

Проведенное исследование свидетельствует о том, что терапевтическая тактика, основанная на применении лозартана, имеет такую же антигипертензивную эффективность, как и применение эналаприла. Это подтверждают данные не только клинического измерения АД, но и СМАД. Наилучший контроль уровня АД достигается при комбинации исследуемых препаратов с

диуретиком (гидрохлоротиазидом). Применение препаратов Лозап и Лозап плюс в клинической практике способствует достижению целевых уровней АД не только у больных мягкой, но и умеренной АГ, и, кроме того, эти препараты могут быть эффективны не только при норморениновой, но и при низкорениновой АГ. Препараты Лозап и Лозап плюс имеют отличный профиль переносимости, а их способность снижать уровень МАУ важна с позиции обеспечения нефропротекции при длительном их применении.

Литература

1. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention. *Hypertension* 2005;46(2):386-92.
2. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2007; 25(5):951-8.
3. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359(9311): 995-1003.
4. Dahlöf B, Zanchetti A, Diez J, et al. Effects of losartan and atenolol on the left ventricular mass and neurohormonal profile in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 2002; 20(9): 1855-64.
5. Чихладзе Н.М., Белоусов Ю.Б., Егорова Н.А. и др. Исследование эффективности применения лозартана у больных артериальной гипертензией. *Кардиоваск тер профилактик* 2007;(2):5-11.
6. 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 the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25(6):1105-87.
7. Uribe Flores JD, Hernandez Jacome M, Guevara Donde J, Segura X. Losartan versus enalapril in the reduction of left ventricular hypertrophy secondary to systemic arterial hypertension. *Arch Cardiol Mex* 2004; 74(3):192-9
8. De Rosa ML, Cardace P, Rossi M, Baiano A, de Cristofaro A. Comparative effects of chronic ACE inhibition and AT1 receptor blocked losartan on cardiac hypertrophy and renal function in hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2002; 16(2):133-40.
9. Papademetriou V, Devereux RB, Narayan P, et al. Similar effects of isolated systolic hypertension on left ventricular geometry and function: the LIFE study. *Am J Hypertens* 2001; 14(8 Pt 1):768-74
10. Soffer BA, Wright JT, Pratt H et al. Effects of losartan on a background of hydrochlorthiazide in patients with hypertension. *Hypertension* 1995; 26: 112-7
11. Würzner G, Gerster JC, Chioloro A et al. Comparative effects of losartan and irbesartan on serum uric acid in hypertensive patients with hyperuricemia and gout. *J Hypertens* 2001; 19(10): 1855-60
12. Messerli FH, Frohlich ED, Dreslinski GR, Suarez DH, Aristimuno GG. Serum uric acid in essential hypertension: an indicator of renal vascular involvement. *Ann Intern Med* 1980; 93(6): 817-21.
13. Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality. The NHANES I epidemiologic followup study, 1971-1992. *JAMA* 2000; 283(18): 2404-10
14. Laverman GD, Andersen S, Rossing P et al. Renoprotection with and without blood pressure reduction. *Kidney Int Suppl* 2005; (94):S54-9
15. Andersen S, Tarnow L, Rossing P et al. Renoprotective effects of angiotensin II receptor blockade in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2000; 57(2): 601-6.