

Возможности применения комбинированной терапии верапамилом СР и трандолаприлом у больных артериальной гипертензией в группах высокого риска

Н.М. Чихладзе, И.Е. Чазова

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ РК НПК Росмедтехнологии. Москва, Россия

Combination of verapamil and trandolapril: therapeutic potential for high-risk patients with arterial hypertension

N.M. Chikhladze, 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

Статья посвящена возможностям применения комбинированной терапии верапамилом СР и трандолаприлом у больных артериальной гипертензией (АГ) в группах высокого риска.

Проанализированы результаты ряда международных клинических исследований, которые подтверждают эффективность комбинации верапамила СР и трандолаприла (препарат Тарка) при сочетании АГ с ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом, при хронических диабетических и недиабетических заболеваниях почек.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, верапамил СР, трандолаприл, Тарка, органопротекция.

The review is devoted to the perspectives of combined therapy with verapamil SR and trandolapril in high-risk patients with arterial hypertension (AH).

The results of international clinical trials confirm effectiveness of verapamil SR and trandolapril (Tarka medication) in AH combined with coronary heart disease, diabetes mellitus, chronic diabetic and non-diabetic kidney diseases.

Key words: Arterial hypertension, verapamil SR, trandolapril, Tarka, organo-protection.

Многочисленные исследования, проведенные в последние десятилетия, свидетельствуют о высокой частоте сердечно-сосудистых факторов риска и поражений органов-мишеней (ПОМ) у больных артериальной гипертензией (АГ).

Оптимизация терапевтических подходов к больным с осложненным течением АГ диктует необходимость выбора наиболее эффективных классов антигипертензивных препаратов, способных не только должным образом контролировать целевые уровни артериального давления (АД), но и обеспечивать органопротекцию. В свете современных отечественных и зарубежных методических рекомендаций предпочтение отдается комбинированной медикаментозной терапии препаратами, воздействующими на разные патогенетические звенья регуляции АД. Назначение препаратов с разными меха-

низмами действия позволяет, с одной стороны, более эффективно снизить АД до целевого уровня, а с другой — минимизировать количество возможных побочных эффектов. Комбинированная терапия позволяет подавить контррегуляторные механизмы повышения АД. Согласно последним национальным рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению АГ (ВНОК 2004), пациентам в группах высокого и очень высокого риска, т.е. при сочетании АГ с ПОМ и ассоциированными клиническими состояниями: с цереброваскулярной болезнью, ишемической болезнью сердца (ИБС), с поражением почек, сахарным диабетом (СД), полнородовая комбинация может быть назначена уже на старте лечения.

Среди полнородовых комбинаций, большой интерес вызывает рациональная комбинация неди-

гидропиридинового антагониста кальция (АК) и ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ). В России эта фиксированная лекарственная форма представлена в виде единственного препарата – Тарка (ЭББОТ). В состав Тарки входят ИАПФ трандалоприл (Т) (Гоптен®) в дозе 2 мг и ретардная форма недигидропиридинового АК верапамил СР (В) (Изоптин® СР) в дозе 180 мг. Для клинической практики важно проанализировать эффекты препарата Тарка с учетом свойств и особенностей составляющих его компонентов и в первую очередь оценить антигипертензивную эффективность этого комбинированного препарата.

При лечении АГ у пациентов группы высокого риска, безусловно, первостепенной задачей является адекватный контроль АД и достижение его целевых значений. При этом антигипертензивная терапия должна обеспечивать оптимальные цифры АД во все временные промежутки и корректировать нарушенный суточный профиль (СП) АД. Комбинированный препарат Тарка оказывает влияние на основные патогенетические механизмы АГ: верапамил СР ограничивает стимулирующее влияние симпатической нервной системы (СНС) на высвобождение норадреналина, а трандалоприл подавляет неблагоприятные эффекты ангиотензина II (АТ II).

Продолжительность антигипертензивного эффекта чаще всего оценивают по данным суточного мониторирования АД, определяя величину коэффициента конечный эффект (КЭ)/пиковый эффект (ПЭ), иными словами по соотношению величины конечного (перед приемом очередной дозы) и пикового (максимального за весь период после приема одной дозы препарата) антигипертензивных эффектов. Минимально допустимое значение данного коэффициента должно составлять 50%. По данным трех контролируемых исследований, усредненные значения отношения КЭ/ПЭ для диастолического АД (ДАД) у верапамила СР колеблются от 45% до 100%, составляя в среднем 82% [1,2], в связи с чем ретардная форма верапамила – Изоптин® СР при приеме 1 раз в сутки обеспечивает равномерное эффективное снижение АД на протяжении суток. Второй компонент Тарки, трандалоприл (Гоптен®), является ИАПФ сверхдлительного действия (до 48 ч после приема последней дозы, что значительно превышает длительность эффекта других ИАПФ). По данным сводного анализа литературных источников, оценивающих длительность действия различных ИАПФ, величина коэффициента КЭ/ПЭ по ДАД для трандалоприла в среднем составляет 84% [1]. В одном из сравнительно недавних исследований при оценке значений коэффициента КЭ/ПЭ в группе больных АГ, получавших трандалоприл в дозе 2 мг/сут. или квинаприл в дозе 20 мг/сут. его величина составила 85% и 62% соответственно. Столь длительно сохраняющийся антигипертензивный эффект трандалоприла помогает избежать повыше-

ния АД в ночные и ранние утренние часы, нормализовать СП АД, а в случаях, когда больной пропустит прием очередной дозы препарата, что нередко наблюдается в повседневной клинической практике, избежать критического подъема АД [3].

Являясь комбинацией двух эффективных антигипертензивных препаратов длительного действия, Тарка по антигипертензивной эффективности значительно превосходит свои компоненты, используемые в виде монотерапии [4] (рисунок 1). При этом величина коэффициента КЭ/ПЭ по ДАД для Тарки достигает 90%, т.е. препарат эффективно и равномерно контролирует АД все 24 часа в течение суток.

Таким образом, Тарка, за счет входящих в ее состав длительно действующих компонентов, обладает выраженной продолжительностью действия при однократном приеме, и одинаково эффективным контролем АД у разных категорий больных [5].

Важным направлением в изучении эффективности антигипертензивных препаратов является анализ их способности улучшать сердечно-сосудистый прогноз.

Особого внимания заслуживают пациенты с сочетанием АГ и ИБС (АГ + ИБС): вне зависимости от степени повышения АД, даже при его уровне 130–139/85–89 мм рт.ст. (высокое нормальное АД) или при уровне 140–159/90–99 мм рт.ст. (I степень АГ) – эти пациенты составляют группу очень высокого риска (ВНОК, 2004). Помимо хорошего антигипертензивного эффекта, препараты для лечения этой категории пациентов должны обладать выраженным кардиопротективным действием. Длительные эффекты препарата Тарка изучены в рандомизированных, контролируемых исследованиях. В завершившемся в 2003г международном, многоцентровом, рандомизированном исследовании INVEST (International Verapamil SR\Trandolopril Study) 862 медицинскими центрами из 14 стран (22 576 пациентов с АГ + ИБС) было проведено сравнение влияния двух схем антигипертензивной терапии (с применением АК и без такового) на первичные исходы: смертность от любых причин и риск развития нефатального инфаркта миокарда (ИМ) или инсульта у больных АГ + ИБС. Вторичные исходы включали анализ степени снижения АД [6]. В исследовании были включены больные с высоким сердечно-сосудистым риском: значительную часть составили пациенты с ранее перенесенным ИМ, гипертрофией миокарда левого желудочка (ГЛЖ), с СД, курильщиками. Были сопоставлены две терапевтические тактики: базовым препаратом у части больных был верапамил СР, в дальнейшем к нему присоединяли трандалоприл (применялась фиксированная комбинация указанных лекарственных средств – препарат Тарка); у другой части больных базовым препаратом был селективный β-адреноблокатор (β-АБ) атенолол, к которому присоединяли диуретик, гидрохлортиазид (Д, ГХТ). Назначение

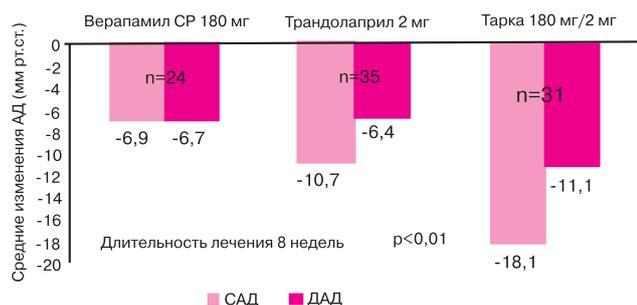


Рис. 1 Тарка значительно превосходит по антигипертензивной эффективности свои моно-компоненты [4].

ние β -АБ больным АГ + ИБС – обоснованная и доказавшая свою эффективность тактика ведения данной категории больных, позволяющая должным образом контролировать уровень АД, снизить частоту смертельных исходов и повторных ИМ [7]. Вместе с тем в пользу эффективности применения недигидропиридиновых АК у больных АГ с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией убедительных данных, подтверждаемых рандомизированными исследованиями, не было, что и послужило основанием для сравнительного анализа двух различных схем лечения в исследовании INVEST. Антигипертензивная эффективность обеих схем терапии через 2 года наблюдения была высока и статистически не различалась по группам: целевой уровень АД <math>< 140/90</math> мм рт.ст. был достигнут СР у 71,7% больных при базовой терапии верапамилем и у 70,7% больных при базовой терапии атенололом. Субанализ исследования INVEST показал, что при комбинированной терапии верапамилем СР и трандолаприлом (Тарка) 8 из 10 пациентов достигли целевого уровня систолического АД (САД) (<math>< 140</math> мм рт.ст.), и 9 из 10 пациентов достигли целевого уровня ДАД (<math>< 90</math> мм рт.ст.) [6]. По результатам исследования показано, что лечение пациентов с АГ + ИБС на фоне назначения верапамила СР с последующим добавлением трандолаприла так же эффективно в плане предупреждения повторных коронарных событий, как и доказавшая свою эффективность для ведения данной категории больных терапия β -АБ. При этом в группе пациентов, принимавших Изоптин® СР или Тарку, по окончании лечения отмечалось достоверно меньшее количество приступов стенокардии, т.е. такая терапия обладает более выраженной антиангинальной эффективностью по сравнению с атенололом.

О снижении частоты сердечно-сосудистых осложнений (ССО) на фоне терапии препаратом Тарка свидетельствуют результаты других исследований [8]. Показано, что Тарка улучшает прогноз у пациентов после ИМ, снижая риск ССО на 65% по сравнению с монотерапией ИАПФ (рисунки 2).

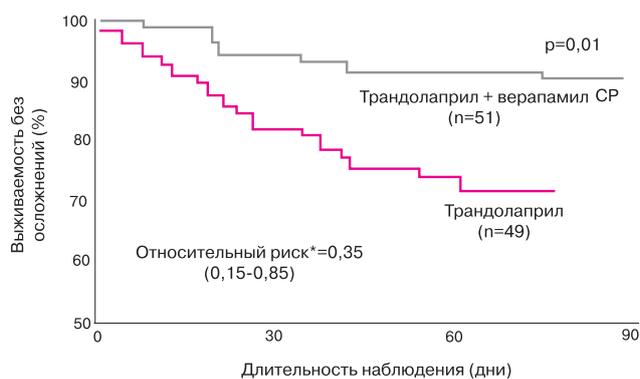
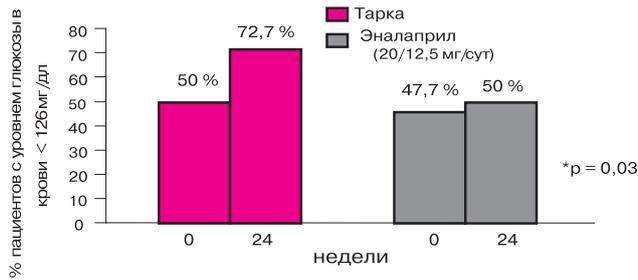


Рис. 2 Выживаемость у больных после ИМ без последующих ССО*.

Примечание: * - смерть, повторный ИМ, нестабильная стенокардия, нарушение кровообращения.

Проведенные исследования свидетельствуют в пользу кардиопротективной эффективности компонентов препарата Тарка. Ретардная форма верапамила (Изоптин® СР) обладает выраженным отрицательным инотропным и хронотропным действиями, в отличие от всех других представителей класса АК, при этом Изоптин® СР в меньшей степени вызывает вазодилатацию. Верапамил не активирует симпатoadреналовую систему. В исследовании VAMPHYRE (Verpamil and Amlodipine on autonomic function in Patients with Hypertension at Rest and during Exercise) проанализировано и сопоставлено влияние двух препаратов длительного действия из группы АК: верапамила СР и дигидропиридинового АК амлодипина на симпатическую и парасимпатическую функциональную активность у больных с мягкими и умеренными формами АГ [9]. Оба препарата оказывали в равной мере выраженное антигипертензивное действие. При этом установлено, что амлодипин преимущественно влияет на симпатические эффекты, тогда как верапамил СР в большей мере воздействует на вагальные эффекты. Уровень норадреналина в плазме крови статистически достоверно вырос на 22% на фоне лечения амлодипином, но не изменялся при терапии верапамилем СР. Урежение частоты сердечных сокращений (ЧСС) отмечалось на фоне приема верапамила.

Значение данного наблюдения определяется тем, что хроническое преобладание симпатического звена в равновесии между СНС и блуждающим нервом не только ассоциируется с высокими показателями АД и ЧСС, но и с ПОМ (ГЛЖ), дислипидемией, с нарушениями ритма сердца [10-12]. Преимущества верапамила СР необходимо учитывать в клинической практике. Реализация его изученных свойств благоприятна для больных с коронарной патологией, особенно перенесших острый ИМ. Изоптин® СР оказывает влияние на обратное развитие ГЛЖ. По сводным данным рандомизированных исследований лечение Изоптином® СР приводит к достоверному снижению в среднем на 20% риска развития повторного нефатального ИМ.



Примечание: *p=0,021 по сравнению с исходным значением.
Рис. 3 Эффективность Тарки в обеспечении контроля гликемии у больных АГ и СД-2 [15].

Трандолаприл (Гоптен®), в свою очередь, как и другие ИАПФ, способствует обратному развитию ГЛЖ у больных АГ и значительно улучшает сердечно-сосудистый прогноз. В исследовании TRACE (Trandolapril Cardiac Evaluation) у больных с повышенным и нормальным уровнем АД, перенесших ИМ и имеющих систолическую дисфункцию ЛЖ — фракция выброса ≤ 35%, трандолаприл снизил общую смертность на 22% по сравнению с плацебо; терапия этим препаратом сопровождалась увеличением продолжительности жизни на 15,3 месяца или на 27% по сравнению с плацебо [13]. Он замедляет прогрессирование систолической дисфункции ЛЖ до стадии тяжелой сердечной недостаточности; в группе больных с постинфарктной дисфункцией ЛЖ на фоне лечения трандолаприлом мерцание предсердий развивалось значительно реже, чем в контрольной группе. [14].

Таким образом, комбинация трандолаприла и верапамила СР (Тарка) является рациональной и обоснованной у больных АГ + ИБС: верапамил может усиливать кардиопротективное действие трандолаприла, а трандолаприл способен не только обеспечить кардиопротекцию, но и ослабляет кардиодепрессорное действие верапамила, что делает более безопасным его назначение больным с систолической дисфункцией ЛЖ.

Больные АГ, страдающие СД, как и больные ИБС, в соответствии с отечественными и зарубежными рекомендациями, составляют группу очень высокого риска при любой степени повышения АД. Поэтому анализу подходов к лечению АГ у этой категории больных уделяется особенно большое внимание. Учитывая более жесткие требования к целевому уровню АД у пациентов с СД (< 130/80 мм рт.ст.), комбинированная антигипертензивная терапия показана абсолютному большинству таких больных. При этом ключевым требованием к антигипертензивному препарату для больных СД, помимо эффективного контроля АД, является позитивное или, по крайней мере, нейтральное действие на метаболические составляющие. В этом плане Тарка представляет особый интерес для лечения таких пациентов. Действительно, оба компонента Тарки яв-



Рис. 4 Изменение уровня гликемии через 2 часа после нагрузки глюкозой при ГТТ на фоне терапии препаратом Тарка по сравнению с комбинацией лозартана с ГХТ.

ляются метаболически нейтральными, при этом трандолаприлу присущи все свойственные ИАПФ позитивные эффекты — уменьшение инсулинорезистентности.

О положительном влиянии Тарки на метаболизм глюкозы у больных АГ с СД 2 типа (СД-2) свидетельствуют результаты исследования группы TRAVEND, в котором сравнивалась эффективность Тарки с одной из наиболее часто используемых комбинаций — эналаприла с ГХТ [15]. Использование комбинации, содержащей ГХТ, привело к повышению уровня гликированного гемоглобина и глюкозы крови. В то же время в группе Тарки подобные негативные эффекты отсутствовали (рисунок 3).

АГ — одно из основных проявлений метаболического синдрома (МС), который ассоциируется с повышенным риском возникновения новых случаев СД и ССО. Поэтому очевидна важность выбора метаболически нейтральной антигипертензивной терапии у этой категории больных.

Изучению влияния комбинированной терапии верапамилем СР и трандолаприлом на контроль гликемии у больных с МС было посвящено опубликованное в 2007г многоцентровое, рандомизированное исследование STAR (The Study of Trandolapril/Verapamil SR and Insulin Resistance) [16]. Основная цель исследования STAR заключалась в сравнении влияния двух фиксированных комбинаций: верапамила СР с трандолаприлом (Тарка) и блокатора АТ₁-рецепторов (АРА) лозартана с ГХТ на контроль гликемии у больных АГ с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ). Длительность исследования составила 1 год.

Как известно ИАПФ и АРА не оказывают неблагоприятного влияния на гликемический контроль и уменьшают риск развития новых случаев СД у больных АГ. Но необходимы доказательства в пользу безопасности присоединения к препаратам, блокирующим ренин-ангиотензиновую систему (РАС), недигидропиридинового АК или Д.

По результатам исследования проводился анализ первичного конечного исхода, который состоял в изучении изменения уровня гликемии по сравнению с исходными данными при пероральном глю-

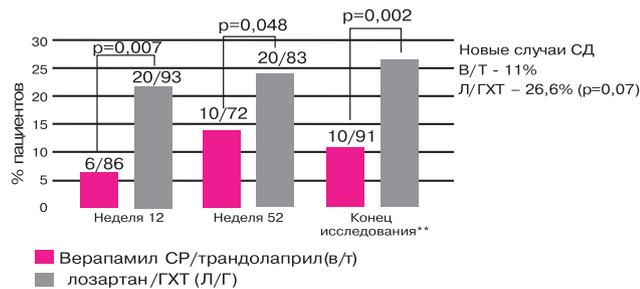


Рис. 5 Частота развития новых случаев СД на фоне комбинированной терапии верапамилем с трандолаприлом и лозартаном с ГХТ.

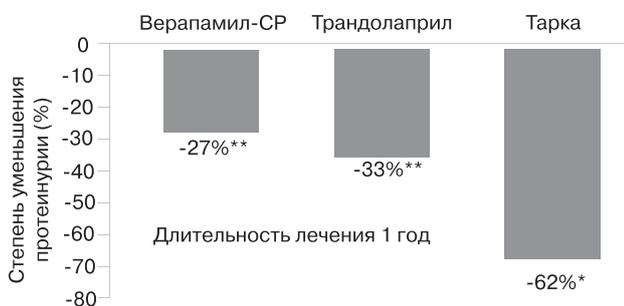
козотолерантном тесте (ГТТ). Полученные результаты свидетельствовали о преимуществе Тарки: достоверно более низкие показатели глюкозы через 2 часа после ГТТ в конце исследования были на фоне лечения этим препаратом по сравнению с показателями на фоне терапии лозартаном и гидрохлортиазидом (рисунок 4).

Обе тактики лечения продемонстрировали равную антигипертензивную эффективность. Вместе с тем к окончанию исследования достоверно более высокая частота возникновения новых случаев СД наблюдалась на фоне лечения лозартаном с гидрохлортиазидом (26,6%) по сравнению с результатами на фоне Тарки (11,0%) (рисунок 5).

Исследование STAR позволило сделать важное для клинической практики заключение: у больных АГ с НТГ с нормальной функцией почек препарат Тарка снижает риск возникновения новых случаев СД по сравнению с комбинированной терапией АРА с Д.

Важно отметить, что препарат Тарка характеризуется хорошей переносимостью, не оказывает неблагоприятного влияния на содержание калия в крови, углеводный и липидный обмен.

Оптимальный выбор антигипертензивного препарата для пациентов с СД должен предусматривать метаболическую нейтральность, а также



Примечание: * $p < 0,001$ – по сравнению с отдельными компонентами; ** - при одинаковых уровнях АД после 1 года терапии.

Рис. 7 Антипротеинурическая эффективность препарата Тарка по сравнению с его компонентами верапамилем СР и трандолаприлом [23].

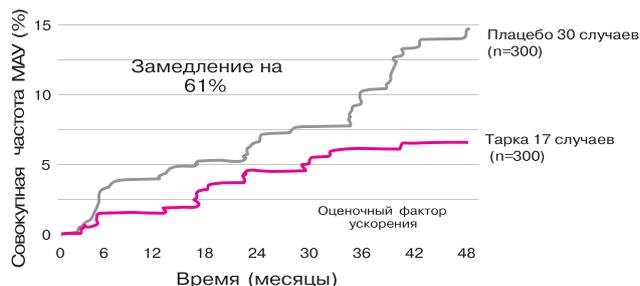


Рис. 6 Частота развития МАУ у больных АГ + СД-2 на фоне лечения препаратом Тарка по сравнению с плацебо.

возможность замедления ухудшения функции почек. Прогрессирующее снижение функции почек наблюдается у одной трети больных СД-2. Хорошо известно, что между тяжестью нефропатии и смертностью при СД существует прямая и выраженная зависимость. У 40-50% больных СД-2 смертельные исходы связаны с сердечно-сосудистой патологией [17,18], что в 3 раза выше, чем в случаях, когда данная патология не сопровождается поражением почек [19]. Поэтому необходимо как можно раньше воздействовать на развитие диабетической нефропатии и способствовать предотвращению нарушения функции почек. Первым клиническим проявлением почечной дисфункции у этой категории больных обычно является микроальбуминурия (МАУ), которая при СД-2 редко является обратимой и обычно у 20-40% больных прогрессирует до выраженной протеинурии [20,21].

Важные данные, обосновывающие терапевтические подходы у больных СД, получены в недавно завершившемся, проспективном, многоцентровом, рандомизированном исследовании BENEDICT (Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial). Это первое исследование по оценке первичной профилактики альбуминурии, в т.ч. с помощью комбинированной терапии. Цель исследования – установление способности монотерапии трандолаприлом, верапамилем СР или их комбинации (Тарка) предотвратить развитие МАУ у больных АГ с СД-2 при нормальном функциональном состоянии почек без признаков их повреждения, т.е. при отсутствии МАУ [22].

По результатам трехлетнего лечения включенных в исследование BENEDICT > 1200 больных установлено, что МАУ (≥ 20 мкг/мин) наблюдалась у 6% пациентов, принимавших только трандолаприл, у 5,7%, получавших комбинацию трандолаприл + верапамил СР в сопоставлении с 10% на фоне плацебо, и у 11,9%, лечившихся верапамилем СР. Таким образом, трандолаприл изолированно, или в комбинации с верапамилем СР заметно замедлял ухудшение функции почек, чего не отмечалось на фоне монотерапии верапамилем СР (рисунок 6).

Таким образом, благодаря высокой антигипертензивной эффективности, благоприятным метаболическим эффектам и нефропротективным свойствам, Тарку можно отнести к препаратам выбора для лечения АГ у пациентов с МС и СД.

Нефропротективная эффективность Тарки обусловлена свойствами входящих в ее состав компонентов. Трандолаприл, блокируя неблагоприятные почечные эффекты АТ II, расширяет эфферентные артериолы почечных клубочков, снижает повышенное внутриклубочковое давление, уменьшает альбуминурию, тормозит развитие гломерулосклероза. При этом трандолаприл имеет двойной путь выведения (только 30% препарата выводится через почки, 70% — через печень), обеспечивая высокую безопасность применения у пациентов с нарушенной функцией почек. С другой стороны, недигидропиридиновый АК верапамил СР, в отличие от дигидропиридинов (амлодипин, нифедипин), расширяет не только афферентные, но и эфферентные артериолы почечного клубочка, предупреждая таким образом повышение внутриклубочкового гидравлического давления.

Экспериментальные и клинические исследования дают основания для суждения о нефропротективной эффективности препарата Тарка: обнаружено, что этот комбинированный препарат уменьшает протеинурию при СД-2 в большей степени, чем каждый из монокомпонентов в отдельности вне зависимости от снижения уровня АД [23] (рисунок 7).

Способность препарата Тарка обеспечивать нефропротекцию позволяет использовать этот препарат не только у больных с диабетической нефропатией, но и при хронических заболеваниях почек разной этиологии.

Интерес представляют результаты проспективного, рандомизированного исследования группы PROCOPA, в котором наблюдались пациенты с АГ (АД >130/85 мм рт.ст.) на фоне первичной почечной

патологии с протеинурией > 1 г/сут. и клиренсом креатинина > 50 мл/мин [24]. Были сопоставлены эффекты терапии препаратами из различных классов: атенолол, верапамил, трандолаприл и комбинации верапамила с трандолаприлом. Снижение АД во всех группах было достоверно сопоставимым с достижением целевого для данной категории больных уровня АД <125/75 мм рт.ст. Вместе с тем, только в группе больных, получавших трандолаприл или фиксированную комбинацию верапамила и трандолаприла (препарат Тарка), произошло значительное снижение протеинурии на 40,2% и 48,5%, соответственно, тогда как на фоне первых двух указанных препаратов этот показатель был в пределах 1,6-6,2%. Таким образом, данная комбинация обладает выраженным антипротеинурическим эффектом, который не зависит от степени снижения АД.

Представленные результаты исследований по изучению нефропротективных эффектов комбинации верапамила СР и трандолаприла позволяют заключить, что этот препарат не только эффективно контролирует уровень АД, но и ведет к аддитивному антипротеинурическому эффекту у больных с диабетической и недиабетической нефропатией, что способствует замедлению прогрессирования поражения почек с развитием хронической почечной недостаточности.

Полученные в последние годы данные расширяют информационную базу доказательной медицины и обосновывают важность применения рациональной комбинированной терапии, в частности комбинации верапамила СР и трандолаприла (Тарка) для достижения целевых уровней АД, что особенно важно при сочетании АГ с ИБС, СД, при наличии поражения почек. Органопротективные свойства препарата Тарка служат залогом успеха в профилактике неблагоприятных исходов у этой категории больных АГ, относящихся к группе высокого сердечно-сосудистого риска.

Литература

1. Zannad F, Matzinger A, Larche J. Trough/peak ratios of once daily angiotensin converting enzyme inhibitors and calcium antagonists. *AJH* 1996; 9: 633-43.
2. Messerli F, Frishman WH, Elliot WJ for the Trandolapril Study Group. Effects of verapamil and trandolapril in the treatment of hypertension. *Am J Hypertens* 1998; 11: 633-43.
3. Conzalez RF, de la Figuera M, Rodriguez GAS. Duration of Trandolapril antihypertensive effects after 24 and 48 hours from the last dose THOR study. *Clin Drug Invest* 1999; 17 (1): 43-50.
4. Viskoper Rg, Compagnone D, Dies R, Zilles P. Verapamil and trandolapril alone and in fixed combination in moderate essential hypertension: a multicenter, double-masked study. *Current Ther Res* 1997; 58 (6): 331-42.
5. Viskoper Rg, Compagnone D, Dies R, Zilles P. Verapamil and trandolapril alone and in fixed combination on 24-hour ambulatory blood pressure profiles of patients with moderate essential hypertension. *Current Ther Res* 1997; 58 (6): 343-51.
6. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al. 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.
7. Hennekens CH, Albert CM, Godfried SL, et al. Adjunctive drug therapy for acute myocardial infarction — evidence from clinical trials. *N Eng J Med* 1996; 335: 1660-7.
8. Hansen JF, Hagerup L, Sigurd B, et al. Cardiac event rates after acute myocardial infarction in patient treated with verapamil and trandolapril versus trandolapril alone. *Am L Cardiol* 1997; 79: 738-41.
9. Lefrandt JD, Heitmann J, Sevre K, et al. The effects of dihydropyridine and phenylalkylamine calcium antagonist on autonomic function in hypertension: the VAMPHYRE Study. *AJH* 2001; 14: 1083-9.
10. Marcus R, Krause L, Weder AB, et al. Sex-specific determinants of increased left ventricular mass in the Tecumseh Blood Pressure Study. *Circulation* 1994; 90: 928-36.
11. Palatini P, Julius S. Association of tachycardia with morbidity and mortality: pathophysiological considerations. *J Hum Hypertens* 1997; 11 (Suppl 1): S19-27.

12. Schwartz PJ, La Rovere MT, Vanoli E. Autonomic nervous system and sudden cardiac death: Experimental basis and clinical observations for post-myocardial infarction risk stratification. *Circulation* 1992; 85: 177-91.
13. Torp-Pedersen C and Kober L for the TRACE Study Group. Effect of ACE inhibitor trandolapril on life expectancy of patients with reduced left-ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1999; 354: 9-12.
14. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 333: 1670-6.
15. Fernandez R, Puig JG, Rodriguez-Perez JC, et al. Effects of two antihypertensive combinations on metabolic control in type-2 diabetic hypertensive patients with albuminuria: a randomized, double-blind study. *J Human Hypertens* 2001; 15: 849-56.
16. Bakris G, Molith M, Hewkin N, et al. Differences in glucose tolerance between fixed dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2006; 29: 2592-7.
17. Eurich DT, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Johnson JA. Reduced mortality associated with the use of ACE inhibitors in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1330-4.
18. Parving HH, Mauer M, Ritz E. Diabetic nephropathy. In: Brenner BM, ed. *Brenner & Rector's The kidney*. 7th ed. Vol. 2. Philadelphia: Saunders 2004: 1777-818.
19. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003; 63: 225-32.
20. Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med* 1984; 310: 356-60.
21. Nelson RG, Knowler WC, Prettitt DJ, et al. Assessing risk of overt nephropathy in diabetic patients from albumin excretion in untimed urine specimens. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1761-5.
22. Ruggenti P, Fassi A, Ilieva AP, et al. Preventing Microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Eng J Med* 2004; 351 (19): 1941-51.
23. Bakris GL, Weir MR, DeQuattro V, Mc Mahon FY. Effects of an ACE inhibitor/calcium antagonist combination on proteinuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1998; 54 (4): 1283-9.
24. The PROCOPA study Group. Dissociation between blood pressure reduction and fall in proteinuria in primary renal disease: a randomised double-blind trial. *J Hypertens* 2002; 20: 729-37.

Поступила 15/06-2007