

## Эндотелиальная дисфункция при артериальной гипертензии: фокус на комбинацию трандолаприла и верапамила

В.И. Маколкин

Московская медицинская академия им.И.М.Сеченова. Москва, Россия

## Endothelial dysfunction in arterial hypertension: focus on the combination of trandolapril and verapamil

V.I. Makolkin

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy. Moscow, Russia

---

В статье освещается позитивные воздействие комбинации трандолаприла и верапамила (комбинированный препарат Тарка) на эндотелиальную дисфункцию при артериальной гипертензии (АГ). Обсуждается антигипертензивное действие препарата, в т.ч. эффективность Тарки при поражении почек у больных АГ, СД других поражениях органов-мишеней.

**Ключевые слова:** эндотелиальная дисфункция, микроальбуминурия, артериальная гипертензия, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, недигидропиридиновые антагонисты кальция

The beneficial effects of the combination of trandolapril and verapamil (combined medication Tarka) on endothelial function in arterial hypertension (AH) are presented. Antihypertensive effectiveness of the medication is discussed, in particular, among AH patients with renal disease, other target organ pathology, and diabetic nephropathy.

**Key words:** Endothelial dysfunction, microalbuminuria, arterial hypertension, ACE inhibitors, non-dihydropyridine calcium antagonists.

---

Проблема гипертонической болезни (эссенциальной артериальной гипертензии — АГ) в промышленно развитых странах чрезвычайно актуальна. АГ является наиболее частой причиной развития мозговых инсультов (МИ), инфарктов миокарда (ИМ), хронической сердечной (ХСН) и почечной недостаточности (ПН). Вполне естественно, что для эффективной борьбы с этим распространенным заболеванием необходимо знание основных звеньев патогенеза АГ, это позволило бы с большим успехом проводить патогенетически обоснованную терапию.

Известно, что одним из ключевых звеньев патогенеза АГ, фактически являющейся причиной трансформации функциональных изменений сосудистой стенки в органические, рассматривают дисфункцию эндотелия (ДЭ). Однако не существует единой точки зрения на первичность нарушений функции эндотелия при АГ. Ряд авторов

предполагают первичность ДЭ, другие считают ее следствием АГ [1,2]. Однако какие бы не существовали точки зрения, само наличие ДЭ у больных АГ сомнению не подвергается. Эндотелий представляет из себя монослой клеток, выстилающий внутреннюю поверхность сосудов. Поскольку суммарная длина сосудов организма человека очень велика, общая масса эндотелия также весьма существенна и составляет 1600—1900 г. Эндотелиальные клетки являются аутокринным, паракринным и эндокринным органом с многочисленными регуляторными функциями. Некоторые авторы образно называют эндотелий самостоятельной “эндокринной железой”. Эндотелий участвует в регуляции тонуса сосудов, гемостаза, иммунной реакции, миграции клеток крови в сосудистую стенку, синтезе факторов неспецифического воспаления и их ингибиторов [3]. На мембране эндотелиальных клеток распо-

---

©Маколкин В.И., 2009  
e-mail: dvmak@mail.ru  
Тел.: (499) 248-77-15

[Маколкин В.И. — профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета].

ложена основная часть ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), при этом 90 % всего объема ренин-ангиотензиновой системы (РАС) приходится на органы и ткани и всего лишь 10 % — на плазму. Гиперактивация тканевой РАС приводит к развитию ДЭ, что реализуется через синтез мощного вазоконстриктора ангиотензина II (АТ II), оказывающего свое действие посредством стимуляции АТ<sub>1</sub>-рецепторов гладкомышечных клеток (ГМК) сосудов. АТ II способствует высвобождению эндотелина-1, при этом одновременно стимулируются процессы окислительного стресса, синтезируются многочисленные факторы роста и митогены: bFGF — фактор роста фибробластов, PDGF — тромбоцитарный фактор роста, TGF-β1 — трансформирующий фактор роста β и др., под действием которых изменяется структура сосудистой стенки. Одним из патогенетических последствий ДЭ является повышенная проницаемость стенки сосудов, приводящая к выходу компонентов плазмы, в частности белка, за их пределы. Наиболее доступным в широкой практике и в то же время достоверным методом оценки ДЭ можно назвать определение уровня микроальбуминурии (МАУ). Артериолы почечного клубочка являются своеобразным “зеркалом” всей сосудистой системы организма благодаря тому, что их состояние незамедлительно отражается на составе мочи. Текущее механистическое объяснение этого феномена заключается в том, что у пациентов с повышенной экскрецией альбумина с мочой нарушается зарядоселективность и размероселективность клубочкового эндотелия, что приводит к повышенной проницаемости базальной мембраны для белка [22]. Повышенная проницаемость сосудов при этом носит системный характер и проявляется в генерализованном нарушении микроциркуляции (МЦ), повышении свертываемости и развитии атеросклероза. Именно поэтому наличие МАУ ассоциируется с повышением риска развития всех основных сердечно-сосудистых событий (ССС). В частности, в хорошо известном исследовании HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation study) было показано, что наличие МАУ на 83 % повышает риск развития основных ССС, включая инсульт (МИ) и на 109 % повышает общую смертность независимо от наличия диабета (СД) в анамнезе. В некоторых исследованиях МАУ больше влияла на прогноз чем традиционные факторы риска (ФР). Например, в популяции больных СД МАУ была самым мощным предиктором неблагоприятных исходов (рисунок 1), повышая их риск в 10 раз (OR 10,2), в то время как курение повышало риск только в 7 раз (OR 6,52), повышение диастолического артериального давления (ДАД) — в 3 раза (OR 3,2), уровня общего холестерина (ОХС) — в 2 раза (OR 2,3).

Как было указано выше, достаточно много исследований доказывают влияние МАУ на развитие МИ и его осложнений. Одной из таких работ является исследование [23], основными задачами которого были: определение частоты распространения МАУ у пациентов, недавно перенесших ишемический МИ, и выяснение ее прогностической значимости с точки зрения развития первичного или повторного МИ, ИМ и сердечно-сосудистой (СС) смерти. Всего в исследование были включены 186 пациентов; в анализ вошли как пациенты, перенесшие МИ, так и имевшие различные ФР его развития. Средний период наблюдения составил 1,5 года. Результаты: МАУ в 3 раза (29 %) чаще встречалась у пациентов, недавно (6-8 нед.) перенесших МИ, в сравнении с пациентами, имевшими только ФР его развития (10 %) и не определялась у здоровых добровольцев, вошедших в группу контроля (ГК) ( $p < 0,001$ ). Среди пациентов с повторным МИ распространенность МАУ не зависела от вида острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК): атероземболическое 23 %, кардиоэмболическое 30 %, лакунарное 33 %. На протяжении периода наблюдения сосудистые конечные точки были достигнуты у 20 % пациентов с недавно перенесенным МИ, у 14 % пациентов с ФР развития МИ и у 0 % здоровых добровольцев ( $p < 0,004$ ). При этом частота ССС была одинакова у пациентов с МАУ и макроальбуминурией — 32 % и 33 % соответственно. Таким образом, после учета традиционных ФР МАУ оказалась значимым независимым предиктором развития ишемического МИ, в среднем повышая риск его развития в 5 раз (OR 4,9;  $p < 0,01$ ) (рисунок 2).

Одна из наиболее крупных работ по изучению связи МАУ и МИ была проведена на базе популяции исследования EPIC-Norfolk (European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk) [24]. Дизайн: В исследование были включены 23 630 пациентов в возрасте 40-79 лет. Средняя длительность наблюдения составила 7,2 года. МАУ определялась по соотношению уровней альбумина и креатинина. Результаты: всего за время проведения исследования в изучаемой популяции возникли 246 МИ. Частота их развития зависела от исходного уровня МАУ: 0,9-1,4/1000 (в зависимости от возраста) у пациентов с нормальбуминурией, 2,6/1000 при МАУ и 6/1000 при макроальбуминурии. Риск развития ишемического МИ независимо от пола повышался на 49 % при наличии МАУ и на 143 % при наличии макроальбуминурии. Заключение: МАУ повышает риск развития ишемического МИ в общей популяции на ~ 50 %.

По данным другого исследования [25] МАУ была обнаружена у 46,7 % пациентов с острым МИ (в пределах 24 ч) и у 16 % пациентов с перенесенным МИ в анамнезе. При поступлении пациен-

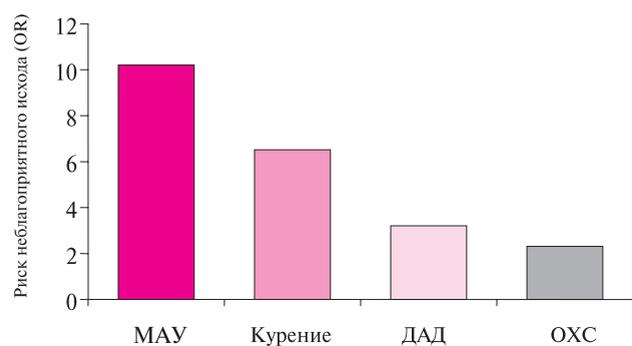


Рис. 1 Значимость ФР у больных СД.

ты с МИ, сопровождавшимся МАУ, имели более серьезные неврологические нарушения по данным Скандинавской оценочной шкалы — SSS (Scandinavian Stroke Scale); при поступлении — 28 vs 40 баллов; в первый день — 22 vs 39 баллов ( $p < 0,05$ ) и более часто имели нарушение сознания — 32 % vs 10 % ( $p < 0,05$ ). Смертность от острого МИ также была выше у пациентов с МАУ — 21 % vs 3 % через 30 сут.; 39 % vs 6 % через 90 сут. и 50 % vs 9 % через 1 год ( $p < 0,05$ ) (рисунок 3). Таким образом, по итогам исследования альбуминурия, как независимый предиктор, повышает смертность в течение 1-ого года после перенесенного МИ в 6 раз (OR=6,0,  $p=0,022$ , 95 % CI=1,3-27,7).

Поскольку, как было сказано выше, ДЭ является ключевым звеном патогенеза не только АГ, но и поражения органов-мишеней (ПОМ), она требует специфической коррекции. В ряду препаратов, положительно влияющих на ДЭ, лидирующую позицию занимают блокаторы РАС: ингибиторы АПФ (ИАПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА). Помимо снижения продукции АПФ, приводящего к блокаде тканевых звеньев РАС, ИАПФ повышают образование брадикинина, являющегося мощным стимулятором высвобождения эндотелий-зависимых факторов релаксации — оксида азота, простаглицлина и эндотелий-зависимого фактора гиперполяризации [4-6]. В клинических исследованиях на фоне терапии ИАПФ наблюдалось наиболее значимое снижение протеинурии, что говорит не только о выраженных нефропротективных, но и ангиопротективных свойствах этого класса препаратов.

Другим классом антигипертензивных препаратов (АГП), одновременно снижающих АД и обладающим доказанными ангиопротективными свойствами, являются антагонисты кальция (АК) неди-гидропиридинового ряда (ндАК). Современный пролонгированный ндАК верапамил СР защищает эндотелий через ингибирование вазоконстрикторного эффекта АТ II (на уровне гладкой мускулатуры сосудов за счет уменьшения притока кальция). Доказано, что верапамил СР способен уменьшать

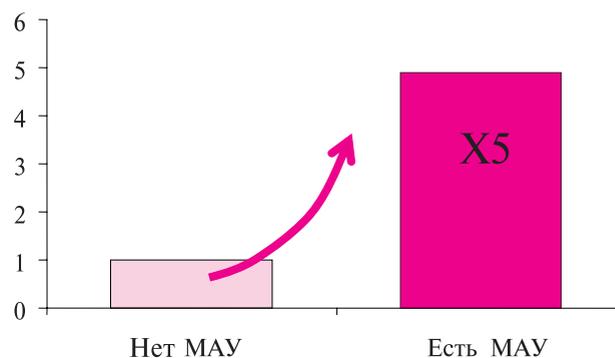


Рис. 2 Повышение риска развития МИ в 5 раз при выявлении МАУ.

пролиферацию гладких мышечных волокон и замедлять атеросклеротические процессы. При АГ верапамил СР оказывает нефропротективный эффект, расширяя выносящую артериолу клубочка, снижая таким образом внутриклубочковую гипертензию и уменьшая экскрецию альбумина (одного из показателей ПОМ — почки).

На данный момент единственной доступной в России фиксированной комбинацией ИАПФ и ндАК является препарат Тарка (ЭББОТТ, США). В его состав входят ИАПФ трандолаприл и пролонгированный ндАК верапамил СР. Трандолаприл является высоколипофильным ИАПФ с максимальной длительностью действия в классе и минимальным почечным выведением. Верапамил, в свою очередь, обладает собственным нефропротективным и ангиопротективным эффектами, способствуя обратному развитию атеросклеротического процесса, мягко нормализуя частоту сердечных сокращений (ЧСС). Оба компонента Тарки положительно воздействуют на эндотелий сосудов. В обстоятельном обзоре [7] суммируются данные, совместного благоприятного действия комбинации ИАПФ и АК. Следует отметить, что и в эксперименте [8,9] также было показано благоприятное действие АК (верапамила) на релаксацию как отдельных элементов сосудистой стенки, так и левого желудочка (ЛЖ). Комбинация трандолаприла и верапамила СР оказывает влия-

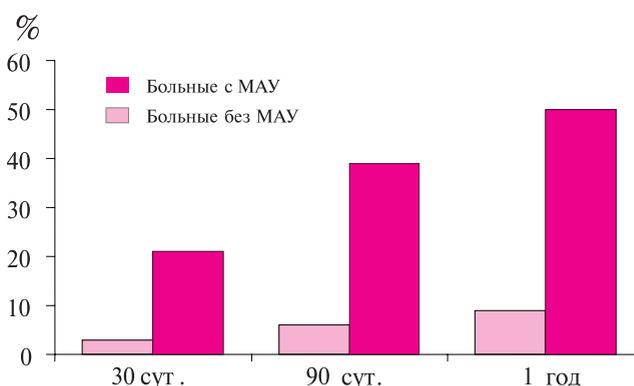


Рис. 3 Смертность после перенесенного острого МИ.

ние и на некоторые субстанции, непосредственно не связанные с АГ. В работе [10] исследовалось влияние трандолаприла и комбинации трандолаприл+верапамил СР на циркулирующие молекулы адгезии у больных впервые выявленной АГ. Исследование длилось 3 мес, одна группа (гр.) больных получала 2 мг трандолаприла, другая гр. — 2 мг трандолаприла + 180 мг верапамила СР. Эффект комбинации был выше, нежели монотерапия трандолаприлом, при этом эффект не был связан с антигипертензивным действием. Таким образом, комбинация ИАПФ + АК, влияя на ДЭ, оказывает не только антигипертензивный эффект, но и обладает мощным органопротективным действием.

Комбинация Тарка доказала свою высокую эффективность в многочисленных клинических исследованиях как фиксированный комбинированный препарат. Это очень ценно, т. к. большинство существующих комбинаций обладает хорошей доказательной базой только по отдельным компонентам комбинированного препарата, поэтому, назначая большинство других фиксированных комбинаций можно лишь предполагать, что эти эффекты усиливаются при объединении составляющих. Однако практикующему врачу гораздо важнее опираться на те исследования, в которых именно фиксированная комбинация доказала свои преимущества. Назначая антигипертензивную терапию (АГТ) важно учитывать продолжительность действия препарата, так верапамил СР и трандолаприл являются наиболее длительно действующими препаратами в своих классах, что позволяет принимать Тарку лишь 1 раз в сут. Еще одно из ярких преимуществ Тарки — ее позитивное влияние на тонус симпатической нервной системы (СНС), что, несомненно, значимо у современных гипертоников, в каждом третьем случае имеющих гиперсимпатикотонию.

Одним из важных критериев ангиопротективности препарата является его метаболическая нейтральность. В исследовании EDICTA (Estudio en Diabetes de Control de Tension Arterial) [11] сравнивалась антигипертензивная активность Тарки с монотерапией любыми препаратами у больных СД 2 типа (СД-2). В открытое, рандомизированное исследование были включены 775 больных СД-2, с АД > 140/90 мм рт.ст. У больных основной гр. (n=381), получавших комбинацию трандолаприла (2 мг) и верапамила СР (180 мг) в течение 8 нед., ДАД снизилось на 5,6 мм рт.ст. по сравнению с АД больных ГК (2,9 мм рт.ст.) при  $p < 0,0005$ . У значительного числа больных, получавших комбинированную терапию, ДАД достигло величин < 90 мм рт.ст. — 82 % по сравнению с 74 % лиц, получавших лишь один препарат. В исследовании TRAVEND (Effect of two antihypertensive combination on metabolic control in

type 2 diabetic hypertensive patients with albuminuria: a randomized double-blind study) [12] изучали влияние комбинации трандолаприла с верапамилем по сравнению с комбинацией эналаприла и гидрохлортиазида (Гхт) на АД и величину содержания глюкозы в крови у больных СД-2 с альбуминурией. Как известно, ДЭ является генерализованным процессом и наличие альбуминурии у больного АГ, а также страдающего СД, будет свидетельствовать об ДЭ сосудов почечных клубочков. В исследовании, продолжавшемся 6 мес., были включены 103 больных АГ и СД-2 с альбуминурией. Больные ОГ получали 2 мг трандолаприла в сочетании с 180 мг верапамила СР, в ГК назначали эналаприл 20 мг в сочетании с 12,5 мг Гхт. Спустя 6 мес. отмечен более высокий гликемический контроль в ОГ больных. У этих же больных гликированный гемоглобин (HbA1c) не изменялся, тогда, как у лиц из ГК отмечено отчетливое увеличение HbA1c — 5,91 % и 5,96%; 5,94 % и 6,41 %, соответственно. Степень снижения АД в обеих гр. не различалась. Следует отметить, что степень снижения альбуминурии в ОГ у больных СД-2 наибольшая по сравнению с другими комбинациями, составляя > 60 %.

В исследовании STAR (The Study of Trandolapril/Verapamil SR And Insulin Resistance) [13] Тарка, в сравнении с комбинацией АРА + диуретик (Д) (лозартан 50 мг/Гхт 12,5 мг) доказала свои явные преимущества для пациентов с АГ и метаболическим синдромом (МС), оказывая положительное влияние на метаболические составляющие, уровень инсулина и глюкозы, предупреждая развитие СД-2. Отчетливое преимущество Тарки состоит в том, что оба составляющих компонента нефропротективны. В исследовании STAR-LET (STAR — Long-term comparison of Eprosartan vs standart Therapy) [14] в течение 6 мес. проводилось наблюдение за больными, исследование которых завершилось ранее в исследовании STAR. Была поставлена цель: обратимы ли неблагоприятные метаболические изменения, являющиеся результатом применения комбинации тиазидный Д (тД) + лозартан. Первичной конечной точкой было изменение показателей глюкозотолерантного теста (ГТТ). В STAR-LET приняло участие около половины пациентов, включенных в STAR. В результате к концу исследования STAR-LET у пациентов, изначально принимавших Тарку, по-прежнему, не было отмечено значимых отклонений ГТТ. При этом у пациентов, переведенных на прием Тарки с комбинацией тД + лозартан, результаты ГТТ не только значительно улучшились, но и достигли значений, зарегистрированных до начала приема комбинации тД + лозартан.

Как отмечено выше, нефропротективное действие АГП тесно коррелирует с их способностью защищать эпителий. В исследовании [15] сравни-

вался антипротеинурический эффект комбинации трандолаприла с верапамилем SR по сравнению с одним лишь трандолаприлом или верапамилем SR. После одного года лечения наблюдали большее снижение протеинурии в ОГ ( $-62 \pm 10$  %) нежели в гр. верапамила ( $-27 \pm 8$  %) или трандолаприла ( $-33 \pm 8$  %) при  $p < 0,001$ . В конце исследования степень снижения АД была одинаковой во всех трех гр. больных. Однако средняя доза верапамила в гр. больных, лечившихся фиксированной комбинацией трандолаприла и верапамила, была ниже ( $219, \pm 21,1$  мг), чем в гр. больных, принимавших лишь один верапамил ( $314,8 \pm 4,3$  мг). Точно такое же соотношение было и гр. пациентов, получавших лишь один трандолаприл ( $2,9 \pm 0,8$  мг и  $5,5 \pm 1,1$  мг, соответственно). Необходимо отметить, что степень уменьшения протеинурии не зависела от снижения АД.

В исследовании BENEDICT (Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial) [16] изучалась возможность влияния Тарки на развитие МАУ у пациентов с АГ и СД-2. В исследование были включены 1200 больных СД-2, которым назначалась фиксированная комбинация трандолаприла (2 мг) и верапамила SR (180 мг), либо верапамил SR (240 мг), или трандолаприл (2 мг), или плацебо. По результатам этого исследования оказалось, что Тарка в 61 % случаев предупреждает развитие МАУ. На сегодня этот результат еще не превзойден. Очевидно, выра-

женная антипротеинурическая активность Тарки связана с тем, что оба ее компонента обладают нефропротективными, а, следовательно, и вазопротективными свойствами в отличие от большинства существующих комбинаций. Высокая активность Тарки в различных клинических ситуациях показана также в целом ряде отечественных исследований [17-21].

## Заключение

В настоящее время накоплено достаточно доказательств, свидетельствующих о прямой связи между МАУ и повышением риска развития различных сосудистых событий, в т.ч. острых МИ. Более того, наличие МАУ на фоне развившегося ОНМК значительно ухудшает прогноз для пациента. Простой и сравнительно дешевый скрининг на наличие МАУ может не только помочь определить пациентов высокого риска, но и провести мониторинг эффективности лекарственной терапии, важнейшим критерием которой должен быть уровень снижения альбуминурии, как показатель влияния препарата на истинные конечные точки (заболеваемость и смертность). ИАПФ и нДАК относятся к классам препаратов, с наиболее выраженными ангио- и нефропротективными свойствами. Единственной доступной в России фиксированной комбинацией упомянутых классов препаратов является препарат Тарка (трандолаприл/верапамил SR).

## Литература

1. Van Zweiten PA Endothelial dysfunction in hypertension. A critical evaluation. Blood Press Suppl 1997; 2: 67-70.
2. Белоусов Ю.Б., Намсараев Ж.Н. Эндотелиальная дисфункция как причина атеросклеротического поражения артерий при артериальной гипертензии. Фарматека 2004; 6: 62-72.
3. Мишина Е.А., Симаков А.А., Зарубина Е.Г. Роль сосудистого эндотелия в развитии терапевтической патологии. Самара 2008; 218 с.
4. Bonner G, Preis S, Schunck U, et al. Hemodynamic effects of bradykinin on systemic and pulmonary circulation in healthy and hypertensive humans. J Cardiovasc Pharmacol 1990; 15 (Suppl 6): 46-56.
5. Scholkens BA, Unger T. ACE Inhibitors, Endotelial function and Atherosclerosis. Amsterdam Media Medica Publ. March 1993.
6. Webb D, Vallance P. Endothelial Function in Hypertension. 1997. Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
7. Luscher TF, Wenzel RR, Moreau P, Hiroyuki T. Vascular protective effects of ACE inhibitors and calcium antagonists: theoretical basis for a combination therapy in hypertension and other cardiovascular diseases. Cardvasc Drugs and Therapy 1995; 9: 509-23.
8. Toyoshi H, Nasa Y, Kohsaka Y, et al. The effect of chronic with trandolapril on syslic AMP-and cyclic GMP-depend relaxation in aortic segments of rats with chronic heart failure. Brit J Pharmacol 1998; 123: 344-52.
9. Levick S, Fenning A, Brown L. Increased calcium influx mediates increased cardiac stiffness in hyperthyroid rats. Cell Biochem Biophys 2005; 43: 53-9.
10. Rubio-Guerra AF, Vargas-Robles H, Rodrigues-Ayala, G et al. The effect of tradolapril and its fixed-dose combination with verapamil on circulating adhesion molecules levels in hypertensive patients with type 2 diabetes. Clin and Exper Hypertens 2008; 30: 682-8.
11. 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 randomised trial: the EDICTA study. J Hypertens 1999; 17: 1917-23.
12. Nieto J, Gomez-Campdera F, Rodriguez-Perez JC, et al. Better control of hypertensive type 2 patients with albuminuria: a prospective randomized double-blind trial. J Am Soc Nephrology 1999; 10: 131A.
13. Bakris G, Molitch M, Hewkin A, et al. on behalf of the STAR Investigators. Differences in Glucose Tolerance Between Fixed-Dose Antihypertensive Drug Combinations in People With Metabolic Syndrome. Diabetes Care 2006; 29: 2592-7.
14. Bakris GL, Molitch M, Zhou Q, et al. Reversal of Diuretic-Associate Impaired Glucose Tolerance and New-Onset Diabetes: Results of yhe STAR-LET Study. J Cardiometab Syndr 2008; 3: 18-25.
15. Barkis GL, Weir MR, DeGuattro V, McMahon FG. Effect of an ACE inhibitor calcium antagonist combination on proteinuria in diabetic nephropathy. Kidney International 1998; 54: 1283-9.
16. Ruggeneti P, Remuzzi G on behalf of the BENEDICT studi group. Primary prevention of renal failure un diabetic patients. J Hypertens 1998; 16(Suppl 1): S95-7.
17. Вартанова О.А., Захарова В.Л. Комбинированная терапия артериальной гипертензии ингибитором АПФ трандолаприлом в виде монотерапии и в сочетании с верапамилем и гипотиазидом. В кн. Актуальные вопросы внутренней медицины и педагогики. Москва 1999; 181-7.

18. Маколкин В.И., Подзолков В.И., Ренкова Т.В. Ингибитор третьего поколения трандолаприл (гоптен) в лечении гипертонической болезни. Кардиология 2000; 5: 51-4.
19. Мартынов А.И., Аветян Н.Г., Гороховская Г.Н. и др. Антигипертензивные и органопротективные эффекты комбинированной терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента и антагонистом кальция. Cons Med 2006; 11: 15-20.
20. Чихладзе Н.М., Чазова И.Е. Нефропротективная эффективность комбинированной терапии трандолаприлом и верапамилом у больных артериальной гипертонией. Cons Med 2003; 5: 652-5.
21. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В., Савченко М.В. и др. От верапамила и трандолаприла к их фиксированной комбинации — препарату “Тарка”. Фарматека 2002; 6: 3-17.
22. Ovbiagele B. Microalbuminuria: Risk factor and potential therapeutic target for stroke? J Neurolog Scien 2008; 271: 21-8.
23. Beamer NB, Coull BM, Clark WM, et al. Arch Neurol 1999; 56: 699-702.
24. Yuyun MF, Khaw K.-T, Luben R, et al. Day Microalbuminuria and stroke in a British population: the European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) population study. J Intern Med 2004; 255: 247-56.
25. Stowik A. Microalbuminuria in nondiabetic patients with acute ischemic stroke: relevance, clinical correlates, and prognostic significance. Cerebrovasc Dis 2002; 14: 15-21.

Поступила 20/04-2010