

## Новые рубежи в лечении артериальной гипертонии у пациентов с сахарным диабетом

С.А. Шальнова, О.В. Вихирева

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологии. Москва, Россия

## New advances in treating patients with arterial hypertension and diabetes mellitus

S.A. Shalnova, O.V. Vikhireva

State Research Center for Preventive Medicine, Federal Agency on High Medical Technologies. Moscow, Russia

Статья содержит обзор литературы по весьма важной проблеме – лечение артериальной гипертонии (АГ) у больных сахарным диабетом 2 типа (СД-2). Известно, что АГ встречается в три раза чаще у пациентов с СД-2, а сочетание этих патологий опасно и повышает риск поражения органов-мишеней (ПОМ). В работе дан анализ различных исследований, результаты которых объясняют причины дополнительного увеличения риска ПОМ, и делается вывод, что контроль артериального давления является важным аспектом в лечении больных СД-2. Обсуждаются вопросы о важности метаболических эффектов различных антигипертензивных средств в плане долгосрочного сердечно-сосудистого прогноза.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, сахарный диабет 2 типа, контроль артериального давления, метаболические эффекты.

The authors present literature review on the important clinical issue – arterial hypertension (AH) management in patients with Type 2 diabetes mellitus (DM-2). In DM-2 individuals, AH prevalence triples, and dangerous combination of AH and DM-2 substantially increases target organ damage (TOD) risk. Analyzing various studies on causes of additional TOD risk increase, the authors conclude that blood pressure control is most important in DM-2 treatment. Clinical importance of antihypertensive agents' metabolic effects in regard to long-term cardiovascular prognosis is discussed.

**Key words:** Arterial hypertension, Type 2 diabetes mellitus, blood pressure control, metabolic effects.

В последние годы распространенность сахарного диабета 2 типа (СД-2) существенно увеличилась. Эта тенденция отмечается как в развитых, так и в развивающихся странах мира. К 2030г следует ожидать, по меньшей мере, удвоения числа больных СД [1]. Вместе с тем, артериальная гипертония (АГ) в 3 раза чаще встречается у больных СД-2, чем у лиц без СД [2,3]. Важно отметить, что ожирение, пожилой возраст и развивающаяся почечная патология увеличивают частоту развития АГ у пациентов с СД [4]. При этом, как свидетельствуют эпидемиологические исследования, данное сочетание встречается весьма часто [5]. По данным обследования национальной представительной выборки в России насчитывается, по меньшей мере, 2,5 млн. больных АГ и СД (рисунок 1). Известно, что при повышении систолическо-

го артериального давления (САД) на 1 мм рт.ст. вероятность наличия СД возрастает на 1%.

Хорошо известно, что сочетание АГ и СД весьма опасно и приводит к угрожающим последствиям, существенно повышая риск поражения почек, развития инсульта, ишемической болезни сердца (ИБС), застойной сердечной недостаточности (СН), атеросклероза периферических артерий, а также риск сердечно-сосудистой смертности. Как показали исследования MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) [6,7] и PROCAM (PROspective Cardiovascular Munster Study) [8], у больных СД АГ увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в большей степени, чем у лиц без нарушений углеводного обмена.

Это дополнительное увеличение риска можно объяснить целым рядом причин, в частности, пов-

реждающим действием повышенного АД на сосудистую стенку, что способствует прогрессированию эндотелиальной дисфункции (ЭД) [9], а также макро- и микроангиопатии и, в частности, развитию порочного круга «АГ-нефропатия». Микроальбуминурия (МАУ) выступает в качестве не только раннего маркера почечного поражения [10], но и индикатора повышенного сердечно-сосудистого риска [11-13]. Увеличивается риск гипертрофии миокарда, его ишемии и СН [14].

Согласно эпидемиологическим данным, риск сердечно-сосудистых событий и смертности в общей популяции начинает повышаться при АД > 115/75 мм рт.ст. и удваивается при повышении САД и диастолического АД (ДАД) на каждые 20 и 10 мм рт.ст., соответственно [15].

В исследовании HOT (Hypertension Optimal Treatment) post hoc-анализ данных пациентов с СД продемонстрировал достоверное снижение частоты основных сердечно-сосудистых эпизодов при низком целевом уровне ДАД. В группе с целевым ДАД ≤ 80 мм рт.ст. риск основных сердечно-сосудистых событий был вдвое ниже, чем в группе с целевым ДАД ≤ 90 мм рт.ст. [16]. Аналогично, исследование UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), продемонстрировало, что интенсивная антигипертензивная терапия в течение 8 лет ассоциировалась со снижением частоты сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больных СД [17]. Различные проявления ССЗ, включая инсульт и почечную патологию, встречались достоверно реже (на 32%) у пациентов, рандомизированных в группу агрессивного контроля АД, по сравнению с участниками из группы менее жесткого контроля. Это исследование впервые отметило достоверное снижение МАУ и ретинопатии при жестком контроле АД. Риск ранней нефропатии снизился на 29%, а риск микрососудистых осложнений — на 37%. В продолжающемся исследовании ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) предполагается сравнить эффективность снижения САД до уровней <120 и <140 мм рт.ст. [18].

Согласно современным рекомендациям, целевые уровни АД у больных СД (<130/80 мм рт.ст.) должны быть ниже, чем у лиц без СД (<140/90 мм рт.ст.). У больных с диабетической нефропатией следует стремиться к более низким цифрам АД, при условии хорошей переносимости [19-22].

Таким образом, многие исследователи высказывают мнение, что контроль АД является наиболее важным аспектом лечения больных СД. К сожалению, по данным многочисленных регистров и клинических работ, у большинства пациентов с СД целевые уровни АД так и не достигнуты [23,24]. В частности, по результатам Российского исследования АРГУС (Улучшение выявления, оценки и лечения Артериальной Гипертензии У пациентов Старше 55 лет),

контроль АД у пожилых больных АГ и СД в реальной практике не превышал 0,8% [25].

В связи с этим, задача дальнейшего повышения эффективности антигипертензивной терапии у больных СД остается весьма актуальной.

Закономерно возникает вопрос — какая группа препаратов наиболее эффективна у таких пациентов? В ряде крупных, плацебо-контролируемых, клинических испытаний, с достаточным размером подгрупп больных СД, было убедительно продемонстрировано снижение риска сердечно-сосудистых событий у лиц в группе активной терапии, по сравнению с плацебо. Это отмечалось для всех изучавшихся классов антигипертензивных препаратов: диуретиков (Д), β-адреноблокаторов (β-АБ), антагонистов кальция (АК), ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) [26-32].

В последнее время проводят клинические испытания и мета-анализы, в которых различные классы антигипертензивных средств сравнивают друг с другом напрямую. Наиболее убедительные доказательства эффективности получены для препаратов, блокирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), особенно при лечении АГ у больных СД-2 с максимально высоким риском ССЗ [33-35]. Продемонстрировано преимущество ИАПФ перед АК в отношении профилактики и замедления прогрессирования МАУ при АГ и СД [36].

Многие клинические исследования ИАПФ и БРА свидетельствуют о положительном эффекте, не ограничивающемся антигипертензивным действием, в отношении профилактики и замедления прогрессирования диабетической нефропатии [32,37,38]. В мета-анализе показано, что ИАПФ и БРА оказывают положительное влияние, замедляя прогрессирование МАУ и диабетической нефропатии [39]. Однако достоверное снижение смертности от всех причин отмечалось только при использовании ИАПФ (таблица 1).

Продолжает активно обсуждаться вопрос о важности метаболических эффектов различных антигипертензивных средств в отношении долгосрочного сердечно-сосудистого прогноза. Известно, что прием Д и β-АБ ассоциируется с повышением риска развития СД-2, по сравнению с приемом АК и ингибиторов РААС [40, 41]. ИАПФ могут предотвращать новые случаи СД за счет прямого торможения РААС [42-44].

В недавно представленный мета-анализ, сравнивающий частоту развития СД при приеме различных классов антигипертензивных препаратов, вошли 22 клинических испытания, в которых приняли участие 143153 пациентов [45]. По сравнению с Д, минимальным риском развития СД был отмечен для БРА и ИАПФ (таблица 2). Различия между ИАПФ и БРА были статистически незначимы.

В недавно завершившемся исследовании DREAM (Diabetes Reduction Assessment of Ramipril

Влияние ИАПФ и БРА на различные исходы у больных диабетической нефропатией

Конечные точки	ИАПФ		БРА	
	ОР	95% ДИ	ОР	95% ДИ
Прогрессирование МАУ	0,45	0,28-:0,71	0,49	0,32-:0,75
Прогрессирование нарушений функции почек	0,64	0,40-:1,03	0,78	0,67-:0,91
Общая смертность	0,79	0,63-:0,99	0,99	0,85-:1,17

Примечание: ОР – относительный риск, 95%ДИ – 95% доверительный интервал.

and Rosiglitazon Medications) рамиприл в максимальной дозе 15 мг/сут., в отличие от PPAR-агониста розиглитазона, достоверно не уменьшал частоту новых случаев СД и смертность у пациентов без ССЗ, но с гипергликемией натощак или нарушенной толерантностью к глюкозе [46].

До сих пор неясно, обладают ли  $\beta$ -АБ и/или Д у пациентов с уже диагностированным СД-2 клинически значимыми побочными эффектами, включая повышение риска сердечно-сосудистых событий.

В исследовании ALLHAT (Anti-hypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) исходы были аналогичными в подгруппах пациентов, принимавших Д, ИАПФ или АК [47]. В исследовании ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) лечение комбинацией  $\beta$ -АБ ателенола и тиазидного Д не снижало центральное АД в той же степени, что комбинированная терапия АК амлодипином и ИАПФ периндоприлом [48], что может объяснять ослабление кардиопротективного эффекта комбинации  $\beta$ -АБ и тиазидных Д.

Таким образом, хотя препаратов с отрицательным метаболическим профилем (особенно сочетания тиазидных Д и  $\beta$ -АБ) следует избегать как терапии первого ряда при лечении пациентов с АГ и метаболическими нарушениями, задача эффективного снижения АД представляется более важной, чем риск незначительных метаболических расстройств у лиц с уже имеющимся СД [21,49].

Независимо от характера начальной терапии, большинству пациентов с СД и АГ требуется назначение нескольких препаратов для контроля АД. Комбинированная терапия, как правило, должна включать ингибитор РААС (ИАПФ либо БРА), а также тиазидный/тиазидоподобный Д в малой дозе. Вызываемое Д

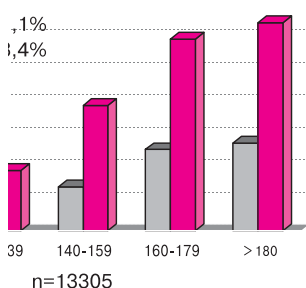
повышение ренина плазмы нивелируется ИАПФ, чьи эффекты, в свою очередь, усиливаются воздействием Д [50]. В качестве примера можно привести результаты исследования PREMIER (PREterax in albuMINuria rEgRession), в котором сравнивали действие периндоприла (2-4 мг)/индапамида (0,625-1,25 мг) с эналаприлом у больных АГ, СД и МАУ [51]. Исследование показало, что на фоне большего снижения АД в группе больных, лечившихся комбинацией «периндоприл/индапамид», более существенно уменьшалась частота МАУ (рисунок 2). Процент больных без сосудистых катастроф был достоверно выше в группе Нолипрела® (рисунок 3).

АК и  $\beta$ -АБ, эффективно снижающие АД, могут рассматриваться в качестве дополнительной терапии у лиц, уже принимающих ингибиторы РААС [22,52].

Помимо изменения образа жизни, подавляющее большинство больных СД и АГ нуждается в одновременном контроле углеводного обмена и АД (достижение целевых уровней гликированного гемоглобина <7,0% и АД < 130/80 мм рт.ст.), направленном на профилактику и лечение макро- и микрососудистых поражений. Сочетание антигипертензивных и сахароснижающих средств способно максимально эффективно снизить сердечно-сосудистый риск у данной группы пациентов.

На вопрос, как влияет на макро- и микрососудистые осложнения (комбинированная конечная точка) при СД комбинированная терапия периндоприлом/индапамидом и гликлазидом MR, поможет ответить недавно завершившееся исследование ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: PreterAx and DiamicroN MR Controlled Evaluation). Его результаты будут представлены в сентябре 2007г, на очередном конгрессе Европейского научного обще-

соло 2,5 млн. больных СД и АГ



Примечание: Российская национальная выборка: на каждый мм САД риск наличия СД возрастает на 1%.

Рис. 1 Распространенность СД в зависимости от уровня САД.

Таблица 2

Влияние различных классов антигипертензивных препаратов на развитие новых случаев СД (мета-анализ 22 клинических исследований)

Класс препаратов	ОР	95% ДИ
ИАПФ	0,57	0,46 -: 0,72
БРА	0,67	0,56 -: 0,80
АК	0,75	0,62 -: 0,90
Плацебо	0,77	0,63 -: 0,94
$\beta$ -АБ	0,90	0,75 -: 1,09

Примечание: ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал.

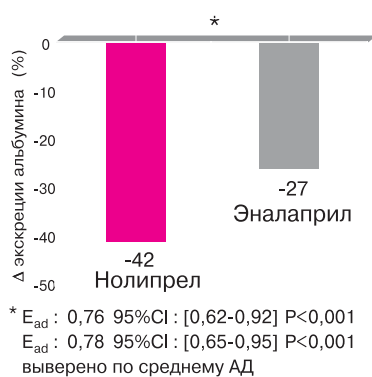


Рис. 2 Снижение частоты альбуминурии в исследовании PREMIER [51].

ства кардиологов. В этом крупном, многоцентровом, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании факториального дизайна «2х2» 11140 больных СД (57% мужчин) получали фиксированную комбинацию «периндоприл/индапамид» и гликлазида МВ (в России — Нолипрел® и Диабетон®, Лаборатории Сервье, Франция). В течение 5,5 лет наблюдения регистрировалась частота комбинированной конечной точки — макрососудистых: нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, смерть от сердечно-сосудистых причин, и микрососудистых осложнений: развитие или прогрессирование нефропатии и ретинопатии [53].

## Литература

1. Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes. Estimates for the year 2000 and projections fro 2030. *Diabetes Care* 2004; 27:1047-53.
2. Salomaa VV, Strandberg TE, Vanhanen H, et al. Glucose tolerance and blood pressure: long term follow up in middle aged men. *BMJ* 1991; 302: 493-6.
3. Teuscher A, Egger M, Herman JB. Diabetes and hypertension. Blood pressure in clinical diabetic patients and a control population. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1942-5.
4. Baba T, Neugebauer S, Watanabe T. Diabetic nephropathy. Its relationship to hypertension and means of pharmacological intervention. *Drugs* 1997; 54: 197-234.
5. Kannel WB, Wilson PW, Zhang TJ. The epidemiology of impaired glucose tolerance and hypertension. *Am Heart J* 1991; 121: 1268-71.
6. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434-44.
7. Brancati FL, Whelton PK, Randall BL, et al. Risk of end-stage renal disease in diabetes mellitus: a prospective cohort study of men screened for MRFIT: Multiple Risk Factor Intervention Trial. *JAMA* 1997; 278: 2069-74.
8. Assman G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 2002; 105: 310-5.
9. Poredos P. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002; 32(5-6): 274-7.
10. Parving HH. Initiation and progression of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1996; 335: 1682-3.
11. Jensen JS, Feld-Rasmussen B, Strandgaard S, et al. Arterial hypertension microalbuminuria risk of ischemic heart disease. *Hypertension* 2000; 35: 898-903.

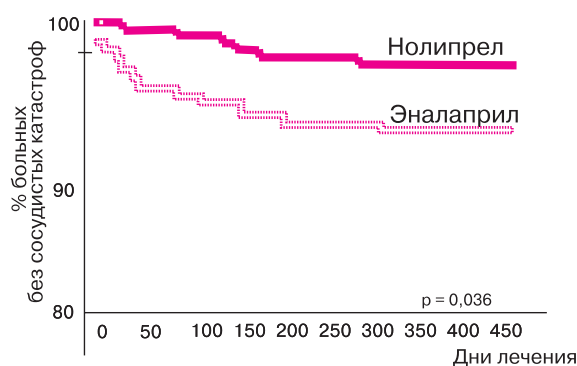


Рис. 3 Профилактика сердечно-сосудистых катастроф в исследовании PREMIER [51].

Существенное увеличение распространенности СД, связанное с эпидемией ожирения, вызывает беспокойство, и, в первую очередь, обусловленное ожидаемым ростом заболеваемости и смертности от ССЗ, ассоциируемых с этими состояниями. Противостоять росту ССЗ можно за счет расширения современных представлений о важности независимого контроля АД и углеводного обмена, а также использования многофакторного подхода у больных СД. Исследование ADVANCE, в этом смысле, открывает новые рубежи в стратегии современной терапии больных АГ и СД.

12. National Kidney Foundation. Executive summary. *Am J Kid Dis* 2004; 43(Suppl. 1): S16-33.
13. Arnlöv J, Evans JC, Meigs JB, et al. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2005; 112: 969-75.
14. Shehadeh A, Regan TJ. Cardiac consequences of diabetes mellitus. *Clin Cardiol* 1995; 18: 301-5.
15. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al.; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903-13.
16. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al.; HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-62.
17. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703-13.
18. ACCORD Study Group. The ACCORD trial: a multidisciplinary approach to control cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus. *Pract Diabetol* 2004; 23: 6-11.
19. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes: 2006. *Diabetes Care* 2006; 29(Suppl. 1): S4-42.
20. Lefant C, Chobanian AV, Jones DW, Roccella EJ; Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Seventh report of the Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7): resetting the hypertension sails. *Hypertension* 2003; 41: 1178-9.
21. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology

- (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007; 28(1): 88-136.
22. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation* 2007; 115(1): 114-26.
  23. Nilsson PM, Gudbjornsdottir S, Eliasson B, Cederholm J, for the Steering Committee of the National Diabetes Register in Sweden. Hypertension in diabetes: trends in clinical control in repeated national surveys from Sweden 1996-99. *J Hum Hypertens* 2003; 17: 37-44.
  24. Anselmino M, Bartnik M, Malmberg K, Ryden L, on behalf of the Euro Heart Survey Investigators. Management of coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus. Acute management reasonable but secondary prevention unacceptably poor: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14(1): 28-36.
  25. Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. Артериальная гипертензия у лиц старших возрастных групп. Москва «МИА» 2002; 446 с.
  26. Curb D, Pressel SL, Cutler JA, et al. Effects of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1996; 276: 1886-92.
  27. Lieve M, Gueyffier F, Ekblom T, et al.; INDANA Steering Committee. Efficacy of diuretics and beta-blockers in diabetic hypertensive patients; results from a meta-analysis. *Diabetes Care* 2000; 23(Suppl. 2): B65-71.
  28. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, et al. Systolic hypertension in Europe Trial Investigators. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med* 1999; 340: 677-84.
  29. Wang JG, Staessen JA, Gong L, Liu L. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. Chinese trial on isolated systolic hypertension in the elderly. *Arch Intern Med* 2000; 160: 211-20.
  30. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al.; Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects on an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
  31. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253-9.
  32. Turnbull F, Neal B, Algert C, et al.; Blood Pressure Lowering Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1410-9.
  33. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, et al. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338: 645-52.
  34. 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.
  35. Niskanen L, Hedner T, Hansson L, et al. Reduced cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive diabetic patients on first-line therapy with an ACE inhibitor compared with a diuretic / beta-blocker-based treatment regimen: a subanalysis of the Captopril Prevention Project. *Diabetes Care* 2001; 24: 2091-6.
  36. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, et al.; Brugesan Bergamo Nephrologic Diabetes complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004; 1941-51.
  37. Varughese GI, Lip GY. Antihypertensive therapy in diabetes mellitus: insights from ALLHAT and the Blood Pressure-Lowering Treatment Trialists' Collaboration meta-analysis. *J Hum Hypertens* 2005; 19: 851-3.
  38. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253-9.
  39. Strippoli G, Craig M, Deeks J, et al. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy: systematic review. *BMJ* 2004; 329: 828.
  40. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibitor compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPP) randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 611-6.
  41. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-97.
  42. Gillespie EL, White CM, Kardas M, et al. The impact of ACE inhibitors or angiotensin II type 1 receptor blockers on the development of new-onset type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(9): 2261-6.
  43. Jandeleit-Dahm KA, Tikellis C, Reid CM, et al. Why blockade of the rennin-angiotensin system reduces the incidence of new-onset diabetes. *J Hypertens* 2005; 23(3): 463-73.
  44. Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2006; 24(1): 3-10.
  45. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 201-7.
  46. DREAM Trial Investigators. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med* 2006; 355(15): 1551-62.
  47. Whelton PK, Barzilay J, Cushman WC, et al. Clinical outcomes in antihypertensive treatment of type 2 diabetes, impaired fasting glucose concentration and normoglycaemia: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trail (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2005; 165: 1401-9.
  48. Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al.; CAFE Investigators, Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators, CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study. *Circulation* 2006; 7: 1213-25.
  49. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-53.
  50. Kaplan NM. Management of hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus: guidelines based on current evidence. *Ann Intern Med* 2001; 135: 1079-83.
  51. Mogensen CE, Viberti G, Halini S, et al. Effect of low dose of perindopril/indapamide on albuminuria in diabetes (PREMIER). *Hypertension* 2003; 41: 1063-71.
  52. Bakris GL, Gaxiola E, Messerli FH, et al.; INVEST Investigators. Clinical outcomes in the diabetes cohort of the International Verapamil SR-Trandolapril study. *Hypertension* 2004; 44: 637-42.
  53. Chalmers J, Perkovic V, Joshi R, Patel A. ADVANCE: breaking new ground in type 2 diabetes. *J Hypertens Suppl* 2006; 24(5): S22-8.

Поступила 21/08-2007