

Влияние антигипертензивной терапии на прогноз сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом (с позиции доказательной медицины)

Е.Н. Смирнова

*Кафедра госпитальной терапии №1 с курсом эндокринологии
и последипломного образования (зав. — проф. А.В. Туев)
Пермской государственной медицинской академии (ректор — проф. В.А. Черкасов)*

Сахарный диабет (СД) и артериальная гипертензия (АГ) входят в число наиболее распространенных заболеваний. Известно, что 40 — 60% больных СД типа 2 имеют артериальную гипертензию, а 25% пациентов с повышенным артериальным давлением (АД) страдают и СД [16]. Как при АГ, так и при СД типа 2 значительно возрастает вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений, а при сочетании этих заболеваний риск кардиоваскулярной смерти удваивается [14].

Известно, что нормализация АД снижает частоту тяжелых проявлений сердечно-сосудистой патологии и смертность от нее. Однако лечение АГ остается трудной задачей, несмотря на наличие большого количества фармакологических препаратов различных классов, которые применяются для снижения АД [1, 5].

Проблема обостряется при наличии у больных СД. Большинство больных СД типа 2 являются носителями «метаболического синдрома», с классическими проявлениями: абдоминальным ожирением, дислипидемией, нарушением толерантности к инсулину и гиперинсулинемией [20]. Патофизиология АГ в этом случае базируется на инсулинрезистентности, которая способствует задержке натрия в организме и повышению активности симпатической нервной системы [18]. Среди других механизмов повышения АД называют катионный дисбаланс, гипертрофию гладкомышечных клеток сосудов, дисфункцию эндотелия [9].

СД типа 2 является прогрессирующим заболеванием с многофакторным поражением сосудов уже на ранней стадии нарушения углеводного обмена, что, безусловно, усложняет подбор лекарственного препарата. На практике наибольшую проблему составляет адекватный контроль АД, выбор лекарственного средства [4].

Опубликовано достаточное количество работ как о положительном, так и отрицательном влиянии антигипертензивных препаратов на углеводный обмен и инсулинрезистентность [5, 15, 19]. Большинство эндокринологов, руководствуясь основным врачебным принципом «не навреди», назначают больным СД метаболически «нейтральные» препараты: ингибиторы АПФ (иАПФ) и антагонисты кальция, полностью исключив диуретики и β-блокаторы. Применение этих препаратов доказательно уменьшает сердечно-сосудистую смертность и заболеваемость [10, 11, 21].

Абсолютным показанием к применению того или иного препарата для лечения АГ является не только его антигипертензивный эффект, но и возможность положительного влияния на прогноз заболевания, подтвержденная в ходе длительных рандомизированных контролируемых исследований [3]. Начиная с 60-х годов, проведено большое количество клинических испытаний, в которых оценивалось влияние антигипертензивной терапии на «конечные точки» у больных АГ: риск развития инфаркта, инсульта и смертности от сердечно-сосудистых катастроф [5].

В ряд крупных исследований по лечению АГ были включены больные СД типа 2. Результаты их не только подтвердили необходимость назначения антигипертензивной терапии больным СД, но и определили ее стратегию и тактику с позиции «медицины доказательств», а также облегчили практическим врачам выбор конкретного лекарственного препарата.

Предлагается обзор наиболее значимых исследований, в которых принимали участие и больные СД типа 2.

Исследования SHEP и SYST-Eur были посвящены лечению АГ у больных пожилого возраста; основные антигипертензивные препараты — мочегонные и β-блокаторы.

SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) [6]. Исследование рандомизированное, двойное слепое плацебоконтролируемое началось в 1991 г. и продолжалось 4,5 года. Цель работы — оценка влияния активной антигипертензивной терапии (по сравнению с плацебо) на «конечные точки» у больных пожилого возраста с изолированной систолической АГ (ИСГ). В исследование были включены больные старше 60 лет (средний возраст 72 года), систолическое АД (САД) в пределах 160-219 мм рт. ст. (среднее 170) и диастолическое АД (ДАД) менее 90 мм рт. ст. (среднее 77). Из 4736 больных ИСГ группа СД составила 583 человек. Антигипертензивная терапия началась с назначения мочегонных — хлорталидона 12,5 мг/сут.; если САД не снижалось, дозу удваивали, в дальнейшем при необходимости добавляли атенолол 25 мг/сут. (или резерпин 0,05 мг/сут.), при неэффективности дозу также удваивали. Через 5 лет наблюдения среднее САД в группе плацебо составляло 155 мм рт.ст., в группе активного лечения —

143 мм рт.ст. и среднее ДАД 72 и 68 мм рт.ст. соответственно (САД/ДАД = 12/4). В группе больных СД разница в давлении между группами оказалась 9,8/2,2. Выявлено, что лечение больных ИСГ атенололом и хлорталидоном позволило снизить риск сердечно-сосудистых осложнений на 34% как у больных СД, так и без него. Особенно впечатляющими были цифры, характеризующие снижение риска нефатального инфаркта миокарда (ИМ) у больных СД на 54% и сердечно-сосудистой заболеваемости на 56% по сравнению со снижением в основной группе на 23 и 19% соответственно.

SYST-Eur (Systolic Hypertension in Europe Trial) [21]. Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование продолжалось 2 года с 1991 г. Цель работы – определить влияние лечения ИСГ у пожилых людей на частоту инсульта и смертность. В исследование было включено 4695 больных старше 60 лет с САД 160-219 мм рт. ст. (ДАД менее 95 мм. рт. ст.), из них 492 пациента имели СД.

За оптимальный результат принималось снижение САД ниже 150 мм рт. ст. и/или более чем на 20 мм рт. ст. от исходного, для чего использовали антагонист кальция нитрендипин 10-40 мг/сут., при необходимости добавляли эналаприл 5-20 мг или гидрохлортиазид 12,5-25 мг/сут. Через 2 года наблюдения средние значения САД/ДАД снизились в группе активного лечения на 23/7, в группе плацебо – на 12/2 мм рт. ст. У больных СД разница в АД с группой плацебо достигла 10,11/4,5 мм рт. ст. У большинства больных оптимального АД достигали на монотерапии нитрендипином. Лечение ИСГ у больных СД антагонистом кальция привело к снижению случаев инсульта на 69% и всех случаев ИБС на 57%.

Результаты исследований SHEP и SYST-Eur убедительно показали, что использование мочегонных (хлорталидон), β -блокаторов (атенолол), антагонистов кальция (нитрендипин) у больных СД пожилого возраста значительно улучшают прогноз в отношении сердечно-сосудистых расстройств.

Исследование HOT должно было ответить на вопрос, до какого уровня надо снижать АД. HOT (Hypertension Optimal Treatment Study) [11] – многоцентровое рандомизированное открытое исследование началось в 1993 г. Цель работы – оценить влияние активной антигипертензивной терапии на основные сердечно-сосудистые осложнения в зависимости от различного уровня ДАД. Исследование включало 1501 пациента с СД среди 19 196 больных в возрасте 50 – 80 лет с ДАД 100-115 мм рт. ст. Все больные были рандомизированы на 3 группы, различающиеся по ДАД, которого стремились достичь в результате лечения: ≤ 90 ; ≤ 85 ; и ≤ 80 мм рт. ст.

Для достижения целевого давления использовали фелодипин 5 мг в сутки, при необходимости добавля-

ли ингибитор АПФ (иАПФ) или β -блокатор. Каждую группу в свою очередь делили на принимающих аспирин и плацебо.

Через 1 год целевое АД было достигнуто у 84% больных в 1-й группе, у 72% – во 2-й и 57% – в 3-й; среднее ДАД составило по группам 85,2, 83,2 и 81,1 мм рт. ст. соответственно. Во всей популяции больных разница в ДАД не изменила частоту основных проявлений сердечно-сосудистой патологии и составила по группам 9,9; 10; 9,3 на 1000 человек/лет. Однако у больных СД более интенсивная терапия АД способствовала уменьшению кардиальных осложнений на 51%. Относительный риск осложнений составил 24,4; 18,5; 11,8 случаев на 1000 человек/лет по группам. В реальных цифрах это означало, что разница ДАД между 1-й и 3-й группами в 5 мм рт. ст. (86 и 81 мм рт. ст.) вдвое снижала риск сердечно-сосудистых осложнений и общей смертности. Результаты HOT однозначно показали, что целью антигипертензивного лечения АГ у больных СД должны быть значения ДАД менее 85 мм рт. ст.

Широкое внедрение иАПФ в практику положило начало клиническим испытаниям различных препаратов этого класса.

SARPP (Captopril Prevention Project) [10]. Рандомизированное, открытое, в параллельных группах, со слепыми конечными точками (оценка результатов лечения проводилась группой экспертов) исследование продолжалось 5 лет с 1994 г. Цель работы – сравнить влияние на кардиальную смертность и заболеваемость препаратов из группы «иАПФ» и не «иАПФ» у больных АГ. В исследовании приняли участие 10 895 больных, в том числе с СД 572 человека, в возрасте 25-66 лет с АГ (ДАД в положении лежа более 100 мм рт. ст.).

Для достижения целевого ДАД менее 90 мм рт.ст. в основной группе применяли каптоприл 50-100 мг/сут (разрешалась комбинация с диуретиком). В группе сравнения использовали β -блокатор или диуретик.

По результатам исследования не было получено различий в группах по суммарной частоте инфарктов, инсультов и других сердечно-сосудистых катастроф, риск инсульта был несколько ниже в группе сравнения. Интересно, что за период наблюдения в группе лечения каптоприлом заболеваемость СД оказалась меньше на 14%. У больных СД лечение каптоприлом сопровождалось снижением риска фатального и нефатального ИМ на 66% и всех сердечных катастроф на 62%.

Таким образом, иАПФ (капотен) показали себя не менее эффективными препаратами, чем лекарства с уже доказанным положительным влиянием на течение АГ (β -блокаторы и диуретики), а у больных СД они оказались значительно более действенными.

MICRO – HOPE (Microalbuminuria, Cardiovascular

and Renal Outcomes in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) [12]. Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование продолжалось 4 года с 1996 г. Цель работы – оценить возможность применения иАПФ и витамина Е для профилактики сердечно-сосудистых осложнений в группах с высоким сосудистым риском. В исследование были включены 3657 больных СД старше 55 лет, в том числе 1129 пациентов с микроальбуминурией (с нормальным АД). Больные были рандомизированы на группы, получавшие или плацебо, или рамиприл 10 мг в день, или витамин Е.

В результате лечения иАПФ рамиприлом у больных СД было достигнуто снижение риска ИМ на 22%, инсульта на 33%, кардиоваскулярной смерти на 37%. Исследование MICRO-HOPE подтвердило эффективность иАПФ как препарата, обеспечивающего улучшение прогноза сердечно-сосудистых осложнений у больных СД.

ABCD (Appropriate Blood pressure Control in Diabetes Trial) [8]. Рандомизированное двойное слепое исследование включало больных СД типа 2 и АГ (ДАД более 80 мм рт. ст.). Цель исследования – оценить влияние на скорость клиренса креатинина умеренного и агрессивного контроля АД (целевое ДАД 80-89 и 75 мм рт.ст. соответственно). Вторичными конечными точками считали возможность предотвратить или замедлить прогрессирование осложнений СД в зависимости от степени контроля АД. В одну группу исследования входили 470 пациентов с АГ (ДАД более 90), в другую – 480 пациентов с нормальным АД, возраст больных 40-74 года.

У больных АГ лечение проводили в параллельных группах: 235 человек получали низолдипин 10-60 мг/сут и 235 – эналаприл 5-40 мг/сут; при необходимости к терапии добавляли другие антигипертензивные препараты. Примерно через 5 лет лечения комитет по мониторингу данных и безопасности рекомендовал досрочно вывести из исследования пациентов с АГ в связи с большим числом сердечно-сосудистых осложнений в группе, получавшей низолдипин, по сравнению с группой, лечившейся эналаприлом.

Количество смертельных и несмертельных ИМ при терапии низолдипином составило 25, а эналаприлом – 5 ($p = 0,0001$). Не отмечалось зависимости между частотой ИМ и достигнутым АД. Анализ терапии также показал, что в группе больных, леченных эналаприлом, для достижения целевого АД значительно чаще дополнительно применялись диуретики и β -блокаторы. Исследования ABCD продолжилось только в группе нормотензивных пациентов.

FASET (Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events Trial) [22]. Проспективное рандомизированное открытое исследование включало 380 пациентов с АГ и СД, продолжительность наблюдения 3,5 года. Цель – изучить влияние иАПФ фозино-

прила и блокатора кальциевых каналов амлодипина на липиды сыворотки крови и контроль СД, вторичные конечные точки включали сердечно-сосудистые осложнения.

Больные были рандомизированы на 2 группы: 1-я – получала фозиноприл 20 мг в сутки. 2-я – амлодипин 10 мг/сут. При неэффективности монотерапии добавляли второй исследуемый препарат.

Существенных различий по влиянию на липиды, инсулин, контроль гликемии не было выявлено. Гипотензивный эффект оказался примерно одинаковым, причем амлодипин был добавлен к фозиноприлу у 30,7% больных, а фозиноприл к амлодипину в 26,2%. Однако определялись существенные и достоверные различия по влиянию на исходы болезни в пользу фозиноприла. Статистический анализ показал, что в группе амлодипина оказалось 10 смертельных и несмертельных инсультов (на 100 человеко-лет), в группе фозиноприла – 4. Отмечено 13 случаев смертельного и несмертельного ИМ при лечении амлодипином и 10 – фозиноприлом. При этом больные, получавшие комбинированную терапию, имели равную с монотерапией фозиноприлом частоту осложнений.

Результаты исследований ABCD и FASET показали, что иАПФ и антагонисты кальция одинаково влияют на контроль АД, гликемию, уровень липидов у больных СД. Выводы также свидетельствуют о пользе применения иАПФ у больных СД для предотвращения сердечно-сосудистых осложнений. Требуется определенная осторожность в использовании пролонгированных антагонистов кальция дигидропиридинового ряда у больных СД с высоким риском кардиальных осложнений, особенно в виде монотерапии [2]. Авторы клинических испытаний считают, что необходимо провести другие клинические исследования для подтверждения пользы иАПФ и блокаторов кальциевых каналов на большем контингенте больных [8, 22].

Продолжено исследование ALLHAT – (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) [6], где большое число больных СД типа 2 (14 000) получают рандомизировано лечение хлорталидоном или амлодипином, лизиноприлом или доксазозином.

Английское проспективное исследование известно и широко обсуждалось эндокринологами с позиции эффективности сахароснижающей терапии на развитие осложнений. Однако выводы второй части исследования, посвященной гипотензивной терапии, были не менее интересны и даже более неожиданны. UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) – многоцентровое рандомизированное исследование продолжалось 10 лет, в него были включены 5102 больных с впервые выявленным СД типа 2 [23, 24]. Исследование решало основную задачу – оценить влияние на развитие и прогрессирование

сосудистых осложнений, во-первых, гипогликемической терапии СД, во-вторых, антигипертензивной терапии у больных с АГ и СД.

Пациенты с АГ (1148 человек) делились на 2 группы: группа А – строгий контроль АД (АД не более 150/85 мм рт.ст.) и группа В – менее строгий контроль АД (АД не более 180/105 мм рт.ст.). В группе А целевые значения АД достигались приемом каптоприла 50-100 мг в сутки (400 человек) или ателолола 50-100 мг/сут (358 больных). При необходимости использовались дополнительно любые антигипертензивные препараты. В группе В антигипертензивную терапию проводили любым препаратом, кроме иАПФ и β -блокаторов.

Основные метаболические показатели в группах строгого и нестрогого контроля АД были сопоставимы: НВА1с 7,2% в первые 4 года, затем 8,3-8,2%. Частота больших эпизодов гипогликемий существенно не различалась – 6,1 и 4,4% по группам. Одинаково увеличился вес пациентов в группе А на 2 кг и в группе В на 1,3 кг. Динамическое наблюдение в течение 9 лет показало, что среднее АД в группе А поддерживалось на уровне 144/82 мм рт.ст., в группе В – 154/87 мм рт.ст. В итоге разница САД/ДАД в 10/5 мм рт.ст. привела к снижению риска любых осложнений СД на 24%, смерти – на 37%, инсульта на – 44%, микроангиопатий на – 37%, сердечной недостаточности на – 56%. Каптоприл и ателолол оказали одинаковый эффект на снижение АД и влияние на любые клинические исходы СД, как микро-, так и макроангиопатии [25].

Эти результаты значительно превосходили данные по снижению риска в результате активного гипогликемирующего лечения СД типа 2. Контроль углеводного обмена любыми сахароснижающими препаратами с поддержанием уровня НВА1с около 7% уменьшал риск развития любых осложнений СД на 12%, микроангиопатий (ретинопатии, нефропатии) на 25% и ИМ на 16% (недостаточно) [23].

Выводы исследования UKPDS по лечению СД типа 2 убедительно показали, что антигипертензивная терапия, поддерживающая ДАД около 85 мм рт.ст., оказывает более выраженное влияние на прогноз кардиоваскулярных осложнений, чем контроль гликемии с уровнем НВА1с около 7%.

Результаты приведенных исследований и выводы, сделанные на их основе, подтверждают, что медикаментозное лечение АГ способно существенно снизить смертность и частоту осложнений у больных СД. Более того, больные СД более «благодарно» отзываются на терапию АГ по сравнению с общей когортой пациентов. Но в реальной клинической практике адекватный уровень АД достигается редко [1]. С чем это связано? В ряде случаев врач пытается искать «идеальный» препарат. Дискуссия обычно ведется о том, какой препарат применять, в то время

как доказано, что снижение АД само по себе для больных СД является более важным фактором, нежели выбор «идеального» препарата. Надо признать также, что у большинства больных СД не удается достичь оптимального АД на монотерапии. Клинические исследования убеждают, что между основными группами препаратов нет принципиальных различий по силе гипотензивного действия. В перечисленных исследованиях для достижения целевого АД до 70% больных СД нуждались в комбинированной терапии антигипертензивными препаратами [27]. В выводах UKPDS есть данные о том, что 29% больных из группы строгого контроля АД назначали три и более гипотензивных препаратов [25]. Известно, что применение лекарственных средств различных классов вызывает примерно двукратное снижение АД по сравнению с эффектом монотерапии [5].

Строгий контроль АД увеличивает количество принимаемых препаратов, увеличивает число обращений к врачу, что ведет к удорожанию такого вида лечения. Выгодно ли лечить АГ у больных СД? Что дешевле – постоянно контролировать АГ или лечить остро возникшие осложнения при ее плохом контроле? Ответы на эти вопросы можно получить, оценив такой показатель как «стоимость – эффект» лечения [4]. Данные UKPDS позволили провести экономический анализ эффективности лечения, направленного на нормализацию АД [26]. В среднем стоимость антигипертензивных препаратов при строгом контроле АД составляла 613 фунтов стерлингов (в расчете на одного пациента) и превышала таковую для другой группы больных. На протяжении всего исследования стоимость лечения осложнений, требующих госпитализации, составила 3603 фунтов стерлингов (на 1 больного) в группе с менее строгим контролем АД. В группе со строгим контролем АД этот показатель был 2930 фунтов стерлингов. Таким образом, стоимость дополнительной антигипертензивной терапии компенсировалась средствами, сэкономленными на лечении осложнений при госпитализации больного. Средняя рассчитанная продолжительность жизни составила 19,88 лет у больных со строгим контролем АД и 19,07 лет с менее строгим. Таким образом, вычисленное соотношение «стоимость – эффективность» показывает, что общая стоимость лечения одного больного в расчете на 1 «добавленный год жизни» составляет 720 фунтов стерлингов. Насколько это большая цифра? Для сравнения можно представить данные исследования по снижению уровня холестерина у мужчин, имеющих ИБС (4S) [13]. Стоимость затрат на лечение 1 больного (на 1 добавленный год жизни) равнялась 3700 фунтов стерлингов. Данные цифры считаются весьма позитивными с общественно-экономической позиции. Следовательно, лечение, направленное на поддержание строгого АД у больных СД типа 2, является также и выгодным с экономической точки зрения.

Все изложенное позволяет сделать выводы, основанные на «доказательной» медицине. При лечении АГ у больных СД типа 2 должна использоваться экономически выгодная тактика интенсивного антигипертензивного лечения, которая приводит к значительному снижению кардиоваскулярных и микрососудистых осложнений. Ингибиторы АПФ являются препаратами первого ряда, но комбинация препаратов разных групп может считаться обычным явлением и будет полезной для лечения АД [17].

Наличие СД у больного гипертонией (даже без других факторов риска) включает его в группу высокого риска сердечно-сосудистых осложнений вне зависимости от уровня АД. Согласно рекомендациям ВОЗ/МОАГ 1999 г., пациенты с высоким и очень высоким риском развития осложнений требуют незамедлительного назначения медикаментозной терапии на фоне нефармакологического воздействия [4, 5]. Приводим обобщенную таблицу рандомизированных исследований.

Рандомизированные контролируемые исследования лечения артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом

Исследование	Число больных СД	Продолжительность исследования, лет	Препарат	Разница САД/ДАД по группам сравнения	Влияние на конечные точки/снижение риска
SHEP	583 (4736)	5	Тиазид±атенолол/ плацебо	9.8/2.2	ИМ на 54%, все кардиальные осложнения на 54%
UKPDS	1148	9	Каптоприл и атенолол	10/5	Инсульт - 44%, смерть от СД - 32%, МикроАП - 37%
HOT	1501 (18 790)	4	Фелодипин+аспирин/ плацебо	29.9/24.3	Сердечно-сосудистые случаи на- 51% при ДАД <80
SYST-Eur	492 (4695)	2	Нитрендипин/плацебо	10.11/4.5	Инсульт на 69 % и случаи ИБС на 57%, общая смертность на 55%
CAPP	572 (10 985)	5	Каптоприл/ β-блокатор или тиазиды	16/10	В группе каптоприла ИМ на - 66% и все сердечно-сосудистые случаи на 62%
MICRO-HOPE	3577 (9297)	4,5	Рамиприл/плацебо	2.4/1.0	Общая смертность - 24%, инсульт - 33%, микроангиопатии - 16%
FASET	380	3,5	Фозиноприл/амлодипин		Все сосудистые осложнения в группе фозиноприла в 2 раза ниже
ABCD	950	5	Низолдипин/эналаприл		Риск ИМ выше в группе низолтидина
ALLHAT	14 000 (40 000)	6т	Хлорталидон/амлодипин/ лизиноприл/доксазозин		продолжается

Литература

1. Бэкстрис Д., Соурс Д., Эпштейн М., Виллиамс М. //Межд. мед. журнал. - 2000. - № 5. - С. 5-13.
2. Кобалава Ж.Д., Моисеев В.С. //Клинич. фармакология и терапия. - 1999. - № 8. - С. 8-11.
3. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств. / под ред. Белоусова Ю.Б. - М., 2000.
4. Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертензии в Российской Федерации (ДАГ 1). //Клинич. фармакология и терапия. - 2000. - №9 (3). - С. 1-24.
5. Chalmers J. et al. WHO-ISH Hypertension Guidelines Committee. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. //J. Hypertens. - 1999. Vol. 17. - P. 151-185.
6. Curb JD., Pressel SL., Culter JA. et al. //JAMA. - 1996. - Vol. 276. - P. 1886-1892.
7. David BR., Culter JA., Cordon DJ. et al. // Am. J. Hypertens. - 1996. - Vol. 9. - P. 342-360.
8. Estacio RO., Jeffers BW., Hiatt WR. et al. //N. Engl. J. Med. - 1998. Vol. 338. - P. 645-652.
9. Hall JE., Summers RL., Brands MW., et al. //Am. J. Hypertens. - 1994. Vol. 7. P. 772-788.
10. Hansson L., Lindholm LH., Hedner T., et al. //Lancet. - 1999. - Vol. 353. - P. 611-616.
11. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers SG. et al. //Lancet. - 1998. - Vol. 351. - P. 1755-1762.
12. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. //Lancet. - 2000. - Vol. 355. - P. 253-259.
13. Johannesson M., Jonsson B., Kjekshus J. et al. //N. Engl. J. Med. - 1997. - Vol. 336. - P. 332-336.
14. Kannel WD., Wilson MD., Zhang T.-J. // Am. J. Hypertens. - 1991. - Vol.121. - P. 1268-1273.
15. MacMahon SW., Macdonald GJ. //Am. J. Med. - 1987. - Vol. 80. - P. 40-47.
16. McKeigue PM., Shah B., Marmot MG. //Lancet - 1991. - Vol. 337. P. 382-386.
17. Mogensen CE. //Diabetologia. - 1999. - Vol. 42. - P. 263-285.
18. Morris AD., Patrie JR., Connell JMCP. Insulin and hypertension. //J. Hypertens. - 1994. Vol. - 12. P. 633-642.
19. Pollare T., Lithel H., Berne C. // N. Engl. J. Med. - 1989. - Vol. 321. - P. 868-873.
20. Reaven GM. // Diabetes. - 1988. - Vol. 37. - P. 1596-1607.
21. Staessen JA., Fagard R., Thijs L. et al. //Lancet. - 1998. Vol. 351. - P. 1755-1762.
22. Tatti P., Pahor M., Byington RP. et al. //Diabetes Care. - 1998. Vol. 21. - P. 597-603.
23. UK Prospective Diabetes Study Group, UKPDS 33// Lancet. - 1998. Vol. 352. - P. 837-853.
24. UK Prospective Diabetes Study Group, UKPDS 38// Br. Med. J. - 1998. - Vol. 317. - P. 703-713.
25. UK Prospective Diabetes Study Group, UKPDS 39//Br. Med. J. - 1998. - Vol. 317. - P. 713-720.
26. UK Prospective Diabetes Study Group, UKPDS 40 //Br. Med. J. - 1998. - Vol. 317. - P. 720-726.
27. Zanchetti A. Contribution of fixed low-dose combination to initial therapy in hypertension. //Eur. Heart. J. Suppl. - 1999. - Vol. 1 (suppl 2). - P. 5-9.