

Первое российское национальное многоцентровое исследование – РОСА (Российское исследование Оптимального Снижения Артериального давления)

Ю.Н.Беленков, И.Е.Чазова

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава РФ, Институт кардиологии им. А.Л.Мясникова, Москва

Резюме. РОСА – первое крупное многоцентровое исследование, проведенное в России. Целью исследования стало сравнение эффективности, безопасности и влияния на частоту развития сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертензией двух тактик лечения: применения алгоритма ступенчатого назначения 4 классов антигипертензивных препаратов в группе интенсивного лечения и производной антигипертензивной терапии в группе стандартного лечения. В исследовании принял участие 31 центр из 29 городов России.

Дизайн исследования: исследование является национальным многоцентровым открытым последовательным проспективным. Пациентов, соответствующих критериям включения, на основе случайного выбора разделяли на две равные группы, первая из которых (группа интенсивного лечения) в течение 4 нед получала терапию фиксированной дозой ретардной формы нифедипина. У больных, не достигших целевого уровня артериального давления (АД), к терапии последовательно присоединяли 20 мг эналаприла, 25 мг гидрохлоротиазида и 50 мг метопролола с интервалом в 4 нед. После достижения целевого уровня АД больные продолжали то лечение, на котором оно было достигнуто. В случае выявления ускользания гипотензивного эффекта терапии к лечению последовательно добавляли вышеуказанные препараты. Вторая группа больных (группа стандартного лечения) продолжала лечение гипотензивными препаратами, назначенными в поликлинике (рис. 1). На повторных визитах, через 4, 8, 12, 16, 24, 52, 64, 76, 88, 104 нед от начала лечения контролировали АД, частоту сердечных сокращений, регистрировали жалобы пациентов, побочные эффекты. Контрольные исследования анализов крови, мочи и ЭКГ проводили через 12, 16, 52 и 104 нед терапии.

Ключевые слова: РОСА, артериальная гипертензия, артериальное давление, многоцентровое исследование.

The first Russian national multicenter study – ROBLS (Russian Optimal Blood pressure Lowering Study)

Yu.N. Belenkov, I.Ye. Chazova

Summary. ROBLS is the first large multicenter study performed in Russia. The objective of the study was to compare the efficiency, safety, and impact of two treatment policies (the application of an algorithm to the stepwise use of 4 classes of antihypertensive agents in an intensive care group and random antihypertensive therapy in a routine treatment group) on the incidence of cardiovascular events in patients with arterial hypertension.

Design: This is a national multicenter open consecutive prospective study. The patients meeting the criteria of inclusion were randomly divided into two equal groups, one of them (an intensive care group) received therapy with a nifedipine retard in fixed dose for 4 weeks. In patients who failed to achieve the target level of blood pressure (BP), the therapy was supplemented by enalapril, 20 mg, hydrochlorothiazide, 25 mg, and metoprolol, 50 mg, at a 4-week interval. After achieving the target BP level, the patients continued the treatment with which the level had been attained. If the antihypertensive effect of therapy was found to disappear, the above drugs were successively supplemented. The other group (a routine treatment group) continued to be treated with the antihypertensive drugs prescribed in the polyclinic (Fig. 1). BP and heart rate were monitored and the patients' complaints and adverse reactions were recorded on repeated visits 4, 8, 12, 16, 24, 52, 64, 76, 88, and 104 weeks after the initiation of therapy. Control blood and urine analyses and ECG studies were made 12, 16, 52, and 104 weeks after therapy.

Key words: ROBLS, arterial hypertension, blood pressure, multicenter study.

Артериальная гипертензия (АГ) является самым распространенным сердечно-сосудистым заболеванием, с которым сталкиваются врачи всех специальностей. Распространенность АГ среди взрослого населения развитых стран составляет 15–20%, а у пожилых достигает 50%. По данным ГНИЦПМ Минздрава РФ, распространенность АГ в России в 1992–1999 гг. составляла 39,2% среди мужчин и 41,1% среди женщин. Но АГ остается одной из самых актуальных медицинских проблем в России и в мире еще и потому, что именно она обуславливает высокую сердечно-сосудистую заболеваемость (ССЗ) и смертность [1–3]. Так, у пациентов с АГ общая смертность в 2–5 раз, а смертность от ССЗ в 2–3 раза выше, чем у людей, не страдающих АГ [4]. В России доля смертности от ССЗ составляет 53,1% от общей, причем 35,4% ее обусловлены цереброваскулярными заболеваниями. Распространенность сосудистых заболеваний головного мозга среди людей трудоспособного возраста около 20%, из них 65% имеют “мягкую” АГ. Из всех случаев АГ в 90–92% диагностируется эссенциальная гипертензия, а у остальных пациентов можно диагностировать разнообразные вторичные формы АГ, обусловленные рядом заболеваний (патология почек, сосудов, опухоли надпочечников, травмы головного мозга и т.д.). В 2/3 случаев вторичные АГ обусловлены поражением паренхимы почек, а значит, потенциально неизлечимы, и тактика лечения АГ у этих больных практически не отличается от таковой при эссенциальной гипертензии. Таким образом, у большинства больных АГ

пожизненная медикаментозная терапия проводится независимо от причины повышения артериального давления (АД). Широкое применение антигипертензивных средств привело за последние десятилетия к значительному снижению ССЗ и смертности, однако их уровень все еще остается высоким, что, отчасти, обусловлено тем, что среди больных АГ, получающих антигипертензивную терапию, эффективно лечатся, т.е. контролируют АД на уровне, не превышающем 140/90 мм рт. ст., лишь незначительная часть больных. Например, достигают целевого уровня АД на фоне терапии только 27% больных АГ в США, 24% – во Франции, 22% – в Канаде, 9% – в Италии, 8% – в Египте, 6% – в Англии, 3% – в Китае и 2% – в Польше. По данным С.А. Шальновой (1999), в России эффективно лечатся 17,5% женщин и 5,7% мужчин, имеющих повышенный уровень АД.

Таким образом, АГ остается одной из главных проблем здравоохранения во всем мире, а поиск путей эффективного лечения АГ, направленного на снижение связанных с АГ заболеваемости и смертности, является актуальной задачей. Необходимо определить оптимальные алгоритмы лечения больных АГ, так как только рациональная антигипертензивная терапия позволяет уменьшить число сердечно-сосудистых осложнений и смертность от ССЗ. Однако это возможно только при проведении крупномасштабных исследований с участием сотен и тысяч пациентов. До последнего времени такие дорогостоящие проекты осуществлялись исключительно в странах Западной Европы, США, Канаде. Россия и

другие страны с развивающейся экономикой лишь изредка приглашались для скромного участия в том или ином исследовании. Но наиболее крупные проекты, такие как HOT, HOPE, PROGRESS, ALLHAT и другие, проводились без участия нашей страны. Поэтому, безусловно, выполнение крупных национальных исследований, которые учитывают экономические, социальные, демографические особенности России, настоятельно необходимо.

Первым крупным многоцентровым исследованием в России стало исследование РОСА – Российское исследование оптимального снижения артериального давления. Это исследование объединяет в себе два подхода к лечению больных АГ: 1) медицину, основанную на доказательствах, т.е. рекомендации по лечению той или иной болезни основываются на данных, полученных при проведении крупномасштабных клинических исследований и 2) личный опыт врача, его представление о тактике лечения больного АГ.

Целью исследования РОСА стало сравнение эффективности, безопасности и влияния на частоту развития сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ двух тактик лечения: применения алгоритма ступенчатого назначения 4 классов антигипертензивных препаратов в группе интенсивного лечения и произвольной антигипертензивной терапии в группе стандартного лечения.

Задачи исследования

- Изучить возможность достижения целевого уровня АД ($<140/90$ мм рт. ст.; у пациентов с сахарным диабетом – $<130/85$ мм рт. ст.) и стабильность гипотензивного эффекта на фоне моно- и комбинированной гипотензивной терапии в течение 2 лет наблюдения у больных АГ.
- Оценить значение адекватной гипотензивной терапии, обеспечивающей целевой уровень АД, для предотвращения сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ.
- Сравнить эффективность, безопасность и влияние на частоту развития сердечно-сосудистых осложнений антигипертензивной терапии в группах интенсивного и стандартного лечения у больных АГ.

Критерии включения

- возраст 35–75 лет;
- артериальная гипертензия по классификации ВНОК 2001 г. [5];
- изолированная систолическая АГ (систолическое АД ≥ 140 мм рт. ст.; диастолическое АД < 90 мм рт. ст.) по классификации ВНОК 2001 г. [5];
- подписанное информированное согласие пациента на участие в исследовании;
- высокая приверженность больного к лечению;
- для женщин детородного возраста – эффективная контрацепция.

Критерии исключения

- вторичные формы АГ;
- инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения давностью менее 6 мес до начала исследования;
- системные заболевания соединительной ткани;
- нарушение функции печени (уровни АЛТ и/или АСТ, в 3 раза превышающие верхнюю границу нормы);
- нарушение функции почек (уровень креатинина >180 мкмоль/л; калия $>5,5$ ммоль/л);
- ишемическая болезнь сердца, требующая обязательного назначения бета-блокаторов;
- аллергическая реакция на любой из используемых в исследовании препаратов;
- недостаточность кровообращения;
- пароксизмальные формы нарушений ритма сердца: атриоventрикулярная блокада II–III ст.;
- сахарный диабет типа 1 или инсулинзависимая форма сахарного диабета типа 2;
- декомпенсация сахарного диабета типа 2 (глюкоза $>8,5$ ммоль/л);
- изменения в формуле белой крови в настоящий момент или ранее;
- необходимость регулярного использования кортикостероидных, противосудорожных нестероидных препаратов, транквилизаторов и снотворных препаратов;
- неэффективная контрацепция для женщин детородного возраста, беременность/лактация;

Рис. 1. География исследования РОСА



- онкологические заболевания в анамнезе;
- низкая ($<75\%$) приверженность больного к проводимому лечению;
- неспособность больного понять суть исследования и принять участие в нем.

Возможные сопутствующие заболевания

- сахарный диабет типа 2 в фазе компенсации;
- метаболический синдром;
- хронические заболевания желудочно-кишечного тракта в фазу ремиссии, не требующие приема антацидных и обволакивающих препаратов;
- бронхолегочные заболевания вне обострения, не требующие постоянного приема гормональных и нестероидных препаратов;
- обструктивное апноэ во время сна;
- мочекаменная болезнь вне обострения, не требующая приема антибактериальных и уроантисептических препаратов;
- аденома предстательной железы I стадии.

Первичной конечной точкой в исследовании считали достижение целевого уровня АД ($<140/90$ мм рт. ст.; при наличии сахарного диабета – $<130/85$ мм рт. ст.).

Вторичными конечными точками являлись

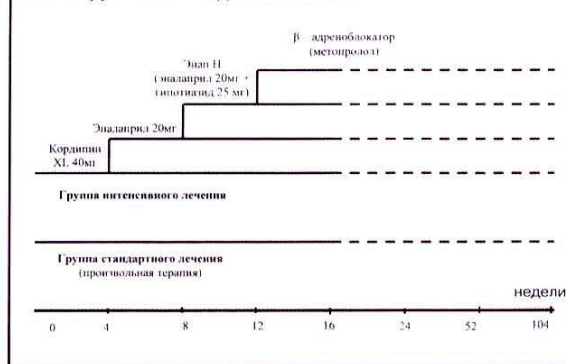
- Развитие сердечно-сосудистых осложнений АГ:
 - острое нарушение мозгового кровообращения,
 - острый инфаркт миокарда,
 - сердечная недостаточность,
 - почечная недостаточность.
- Любые состояния, требующие немедленной госпитализации, связанные как с основным заболеванием, так и с выявлением скрытых сопутствующих заболеваний.
- Смерть больного.

В исследовании РОСА принял участие 31 центр из 28 городов России: Москвы, Санкт-Петербурга, Архангельска, Калининграда, Рязани, Кемерово, Пензы, Челябинска, Нижнего Новгорода, Волгограда, Самары, Тамбова, Екатеринбурга, Казани, Тюмени, Томска, Владивостока, Саратова, Уфы, Ростова-на-Дону, Краснодар, Новосибирска, Томска, Омска, Липецка, Ярославля, Барнаула, Перми и Московской области (рис. 1).

Дизайн исследования: исследование является национальным многоцентровым открытым последовательным проспективным.

Перед включением в исследование у всех пациентов собирали полный анамнез, проводили физикальное исследование, измеряли АД методом Короткова, после чего у больных, соответствующих критериям включения и не имеющих критериев исключения, проводили биохимический (определение уровней калия, натрия, креатинина, глюкозы, общего холестерина, триглицеридов, аспарагиновой и аланиновой трансаминаз) и общий анализы крови, ЭКГ в 12 отведениях и общий анализ мочи. В центрах, имеющих возможность проведения суточного мониторинга АД (СМАД), проводили данное исследование в течение 26 ч. Пациентов, соответствующих критериям включения, на основе случайного выбора разделили на две равные группы, первая из которых (группа интенсивного лечения) в течение 4 нед получала терапию фиксированной дозой ретардной формы нифедипина (кордипин XL 40 мг, КРКА, Словения). У больных, не достигших целевого уровня АД, к терапии последователь-

Рис. 2. Дизайн исследования РОСА



но присоединяли 20 мг эналаприла, 25 мг гидрохлоротиазида и 50 мг метопролола с интервалом в 4 нед. Таким образом, через 16 нед от начала лечения больные группы интенсивного лечения получали как монотерапию кордипином XL, так и разнокомпонентную комбинированную терапию. После достижения целевого уровня АД больные продолжали то лечение, на котором оно было достигнуто. В случае выявления ускользания гипотензивного эффекта терапии к лечению последовательно добавляли вышеуказанные препараты. Вторая группа больных (группа стандартного лечения) продолжила лечение гипотензивными препаратами, назначенными в поликлинике. На повторных визитах через 4, 8, 12, 16, 24, 52, 64, 76, 88, 104 нед от начала лечения контролировали АД, частоту сердечных сокращений, регистрировали жалобы пациентов, отмечали побочные эффекты, если таковые имелись. Контрольные исследования анализов крови, мочи и ЭКГ проводили через 12, 16 и 52 и 104 нед терапии (рис. 2).

За критерий эффективности антигипертензивной терапии принимали снижение на 10% или на 10 мм рт. ст. и более для диастолического АД клинического и на 15 мм рт. ст. для систолического АД клинического по сравнению с исходным уровнем. За целевой уровень АД клинического на фоне терапии было принято достижение АД <140/90 мм рт. ст. для всех категорий пациентов, за исключением больных сахарным диабетом, у которых целевым считали снижение уровня АД менее 130/85 мм рт. ст. [5]. При проведении СМАД критерием эффективности терапии считали снижение среднесуточного диастолического АД на 5 мм рт. ст. и более и систолического АД на 10 мм рт. ст. и более от исходного (Thompson, 1992; Rodgers, 1996), а в качестве целевого АД принимали уровень 135/85 мм рт. ст. для дневных и 120/70 мм рт. ст. для ночных часов [5].

В группе интенсивного лечения первым и, соответственно, основным препаратом, который получили пациенты, стал кордипин XL. Чем же был обусловлен выбор кордипина XL в качестве базового препарата?

В настоящее время несколько классов антигипертензивных препаратов рекомендуются как препараты первого выбора для длительного лечения АГ, при этом препаратами, пригодными как для монотерапии, так и для комбинированной терапии, считаются: 1) тиазидные и тиазидоподобные диуретики; 2) бета-адреноблокаторы; 3) антагонисты кальция; 4) ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ); 5) блокаторы AT₁-ангиотензиновых рецепторов; 6) селективные блокаторы альфа1-адренорецепторов; 7) агонисты имидазолиновых рецепторов [5]. Лекарственные средства, относящиеся к перечисленным классам вазодилататорных препаратов, по выраженности антигипертензивного действия не различаются, хотя отдельные больные отличаются большей или меньшей чувствительностью к антигипертензивному действию того или иного препарата. Это объясняется особенностями патогенетических механизмов повышения АД у каждого больного.

В основе антигипертензивного действия всех антагонистов кальция дигидропиридинового ряда, к которым относится кордипин XL, лежит их способность вызывать выраженную артериальную вазодилатацию в результате инактивации потенциал-зависимых кальциевых каналов сосудистой стенки и тем самым уменьшать общее периферическое

сосудистое сопротивление. Успехи фармакологии позволили создать формы препаратов с медленным высвобождением действующего лекарственного вещества. Концентрация активной субстанции в крови при использовании подобных лекарственных средств нарастает медленно, что позволяет избежать побочных эффектов, связанных с избыточной вазодилатацией, и рассматривать их как средства выбора для длительного амбулаторного лечения АГ. К таким препаратам относится пролонгированная форма нифедипина – кордипин XL 40 мг (KRKA, Словения). Ретардные формы антагонистов кальция лучше переносятся, чем их обычные лекарственные формы.

Переносимость антагонистов кальция гораздо лучше, чем тиазидных диуретиков и неселективных бета-адреноблокаторов. Основными побочными эффектами антагонистов кальция дигидропиридинового ряда являются: 1) эффекты, связанные с вазодилатацией (головная боль, головокружение, приливы крови к лицу, сердцебиение, периферические отеки, преходящая гипотония), которые более характерны для короткодействующих производных дигидропиридина и 2) эффекты, связанные с фармакокинетическим и фармакодинамическим взаимодействием антагонистов кальция с другими лекарственными препаратами (например, дигоксин, циметидин, теофиллин, рифампицин, бета-адреноблокаторами, вазодилататорами и др.).

Учитывая высокую антигипертензивную эффективность и хорошую переносимость антагонистов кальция, их в течение более чем двух десятилетий широко использовали при лечении АГ и хронических форм ишемической болезни сердца (ИБС), однако в середине 90-х годов стали высказываться серьезные сомнения в безопасности антагонистов кальция при длительном применении [6, 7]. Так, в двух проспективных рандомизированных исследованиях GLANT (Group on Long-term Antihypertensive Therapy, 1995) и MIDAS (Multicenter Isradipine/Diuretic Atherosclerosis Study, 1996) было обнаружено, что сердечно-сосудистые осложнения у больных АГ при лечении дигидропиридиновыми антагонистами кальция встречались значительно чаще, чем при лечении ингибиторами АПФ или тиазидными диуретиками [8–10]. В исследованиях ABCD (Appropriate Blood pressure Control in Diabetes, 1998) и FACET (Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events randomized Trial, 1998) отмечена более высокая частота сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ и сахарным диабетом типа 2 при лечении вазоселективными антагонистами кальция по сравнению с ингибиторами АПФ, после чего антагонисты кальция дигидропиридинового ряда практически перестали использоваться при лечении АГ [11–13]. Основываясь на анализе результатов проспективных и ретроспективных исследований, эксперты Объединенного национального комитета США по профилактике, выявлению, оценке и лечению повышенного АД в своем шестом докладе (1997) рекомендуют для длительной терапии АГ использовать лишь антагонисты кальция, которые эффективны при назначении 1 или 2 раза в сутки, а именно: амлодипин и ретардные формы верапамила, дилтиазема, исрадипина, нифедипина и фелодипина и т.д. [2].

Впоследствии антагонисты кальция были реабилитированы по результатам метаанализа, проведенного W. Stason и соавт., в котором сравнивалась частота развития неблагоприятных клинических исходов при относительно короткой (медиана наблюдения 8 мес) монотерапии нифедипином или при его включении в состав комбинированной терапии. Было установлено, что комбинированная терапия, включающая нифедипин, дает лучший эффект, чем другие виды лечения АГ [14]. Ретроспективный анализ результатов клинических исследований показал, что высокие дозы короткодействующих антагонистов кальция, и в особенности производных дигидропиридинового ряда, при длительном применении могут увеличивать риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ, особенно у больных ИБС и перенесших острый инфаркт миокарда, однако серьезные побочные эффекты редко встречались при длительном применении антагонистов кальция в средних терапевтических дозах. В то же время результаты целого ряда исследований показали, что длительно действующие антагонисты кальция столь же безопасны, как бета-адреноблокаторы и ингибиторы АПФ [15, 16].

Таким образом, в настоящее время нет оснований для сомнений в безопасности применения антагонистов кальция длительного действия у больных АГ.

В отличие от тиазидных диуретиков и бета-адреноблокаторов антагонисты кальция высокоэффективны у пожилых больных с АГ, в том числе с изолированной систолической АГ, при которой терапия антагонистами кальция достоверно уменьшала частоту развития инсультов [17]. Наряду с выраженным антигипертензивным действием антагонисты кальция обладают рядом полезных фармакологических свойств, которые следует принимать во внимание при выборе антигипертензивных препаратов для длительной терапии. Так, антагонисты кальция вызывают обратное развитие гипертрофии левого желудочка у больных АГ, оказывают антиангинальное, кардиопротективное, ренопротективное и антиатерогенное действие, а также тормозят агрегацию тромбоцитов. Антагонисты кальция примерно одинаково эффективны и как антиангинальные препараты, однако кардиопротективное действие более выражено у верапамила и дилтиазема. Антагонисты кальция – единственный класс антигипертензивных препаратов, эффект которых не ослабевает при совместном применении с нестероидными противовоспалительными препаратами. Поэтому они особенно подходят для длительной терапии АГ у больных ревматоидным артритом.

Антагонисты кальция отлично подходят для комбинированной антигипертензивной терапии, их можно использовать как в качестве препарата первого выбора, так и в качестве второго препарата при недостаточной эффективности ингибиторов АПФ или агонистов имидазолиновых рецепторов. При недостаточной эффективности бета-адреноблокаторов также полезным и безопасным является добавление антагонистов кальция дигидропиридинового ряда, но не верапамила и дилтиазема.

Итак, в настоящее время нет основания отказываться от широкого применения антагонистов кальция длительного действия при лечении больных АГ.

Таким образом, ступенчатое последовательное присоединение к антагонисту кальция длительного действия ряда антигипертензивных препаратов, хорошо совместимых и высокоэффективных в составе комбинированной терапии, может обеспечить больший процент достижения больными целевого уровня АД и тем самым потенциально уменьшить риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ. Наше исследование призвано проверить на практике данное предположение.

Список участников исследования РОСА:

Национальный координатор Беленков Юрий Никитич, главный исследователь Чазова Ирина Евгеньевна, ответственные исполнители Дмитриев Владимир Валентинович и Ратова Людмила Геннадьевна, со-исследователи: Арутюнов

Григорий Павлович, Абросимов Владимир Николаевич, Барбараш Ольга Леонидовна, Бартош Леонид Федорович, Волкова Эмилия Григорьевна, Воронин Игорь Михайлович, Габинский Ян Львович, Галевич Альберт Сарварович, Гапон Людмила Ивановна, Гельцер Борис Израилевич, Дембицкая Анна Федоровна, Довгалецкий Павел Яковлевич, Закирова Аляра Нурмухамбетовна, Ивлева Алла Яковлевна, Кательницкая Людмила Ивановна, Космачева Елена Дмитриевна, Крюков Николай Николаевич, Лопатин Юрий Михайлович, Мартышов Сергей Иванович, Мордовин Виктор Федорович, Нечасова Галина Ивановна, Никитин Юрий Петрович, Останина Ольга Николаевна, Уринский Михаил Ефимович, Фокин Игорь Владимирович, Хохлов Александр Леонидович, Хрусталев Олег Анатольевич, Чумакова Галина Александровна, Шляхто Евгений Владимирович, Щекотов Владимир Валерьевич, Якушин Сергей Степанович.

Литература

1. Арабидзе Г.Г., Белоусов Ю.Б., Варакин Ю.Я. и др. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Методические рекомендации). М., 1997; 95 с.
2. The sixth of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. NIH Publication No 98-1080, 1997.
3. Working Group Report. How to diagnose diastolic heart failure. European Study Group on Diastolic Heart Failure 1998.
4. Multiple risk factor intervention trial research group. MRFIT: Risk factor: 5. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. ВНОК 2001. Артериальная гипертензия, приложение 2002.
6. Halperin AK, Icenogle MW, Kapsner CO et al. A comparison of the effects of nifedipine and verapamil on exercise performance in patients with mild to moderate hypertension. *Am J Hypertens* 1993; 6: 1025–32.
7. Zaimad F, Boivin JM, Lorrain General Physician Investigators Group. Ambulatory 24-h blood pressure assessment of the felodipine-metoprolol combination versus amlodipine in mild to moderate hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 1023–32.
8. A 12-month comparison of ACE inhibitor and CA antagonist therapy in mild to moderate essential hypertension – The GLANT Study. Study Group on Long-term Antihypertensive Therapy. *Hypertens Res* 1995 Sep; 18 (3): 235–44.
9. Borhani N, Mercuri M, Borhani P et al. Final outcome results of the Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS). A randomized controlled trial. *JAMA* 1996 Sep 11; 276 (10): 785–91.
10. Hansson L. How to study the role of hypertension in atherosclerosis. Lessons from MIDAS. Multicentre Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study. *Blood Press* 1996; Suppl. 4: 16–29.
11. Estacio RO, Schrier RW. Antihypertensive therapy in type 2 diabetes: implications of the appropriate blood pressure control in diabetes (ABCD) trial. *Am J Cardiol* 1998 Nov; 82 (9B): 9–14.
12. Schrier RW, Estacio RO, Jeffers B. Appropriate Blood Pressure Control in NIDDM (ABCD) Trial. *Diabetologia* 1996 Dec; 39 (12): 1646–54.
13. Tatti P, Pabor 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 Oct; 21 (10): 1779–80.
14. Stason WB, Schmid CH, Niedzwiecki D et al. Safety of nifedipine in patients with hypertension. A meta-analysis. *Hypertension* 1997; 30: 7–14.
15. Alderman M, Cohen H, Roque R, Madhavan S. Effect of long-acting and short-acting calcium antagonists on cardiovascular outcomes in hypertensive patients. *Lancet* 1997 Mar; 349: 594–8.
16. Jick H, Derby L, Gurewich V, Vasilakis C. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug treatment in persons with uncomplicated essential hypertension. *Pharmacotherapy* 1996; 16: 321–6.
17. Broen MJ, Palmer CR, Castaigne A et al. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356: 366–72.