

Wpływ nikardypiny na zachowanie się mikroalbuminurii u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym

Influence of Nicardipin on Microalbuminuria in Hypertension Patients

Summary

Background Microalbuminuria can be used in the risk stratification of patients with essential hypertension. A cluster of cardiovascular risk factors may be associated with microalbuminuria in hypertension. Effect of calcium blockers on urinary albumin excretion rate in patients with primary hypertension is not identical in meaning. The aim of the study was to estimate the influence of nicardipine on 24-h microalbuminuria and minutely albumin excretion after physical exercises in patients with primary hypertension.

Material and Methods The study was performed on two 15-person group patients with essential hypertension. In the first group 24-h microalbuminuria was measured before and after nicardipin therapy. In the second group patients were made two-hour urine collection for albumin after 5 minutes physical exercises before and after two weeks of nicardipine therapy.

Results After the therapy with nicardipine, systolic and diastolic blood pressure was significantly decreased in both

groups. We observed significant positive correlations between microalbuminuria and systolic and diastolic blood pressure. We observed also positive correlation between reduction of diastolic blood pressure and decrease of albuminuria in patients after physical exercises. This diminution in 42% was dependent from blood pressure reduction. We did not observe the same correlation in the first group of patients for 24-h microalbuminuria.

Conclusions 1. These data suggest that in patients with primary hypertension even the increase systolic and diastolic blood pressure increases albumin excretion rate. 2. In hypertensive patients the therapy with nicardipine significantly decreased 24-h microalbuminuria as well as excretion of the protein was induced by physical exercises. 3. Diminution of microalbuminuria during nicardipine therapy is caused by specific mechanism of drug and only in small degree dependent on blood pressure reduction.

key words: hypertension, microalbuminuria, nicardipine
Arterial Hypertension 2000, vol. 4, no 2, pages 115–120.

Wstęp

Wprowadzone przez Gian Carlo Vibertiego pojęcie „mikroalbuminuria” oznacza nieprawidłowo zwiększone wydalanie albumin przy braku jawnego białkomoczu. Wydalanie albumin (AER — *albumin excretion*) u osób zdrowych zawiera się w przedziale 2,5–25 mg/d. Mikroalbuminurię (MA) rozpoznajemy,

gdy wydalanie białka z moczem wynosi 30–300 mg/d. (20–200 µg/min). Związek MA z nadciśnieniem opisał w 1974 roku Parving, wykazując u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym zwiększoną ilość wydalonych albumin [1].

Mechanizm MA występującej w nadciśnieniu tętniczym pierwotnym nie jest ostatecznie wyjaśniony. Jedną z przyczyn może być przeniesienie nadciśnienia systemowego do mikrokrążenia kłębkowego. Utrzymująca się hiperperfuzja może prowadzić do uszkodzenia nerek, gdyż zmienia ona własności selektywnego przenikania molekuł przez błonę podstawną kłębków. Powoduje to zwiększone przechodzenie białek osocza do światła cewek. Do czynników nasilających

Adres do korespondencji:
dr med. Anna Boruczowska
Klinika Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Naczyń
Akademia Medyczna w Poznaniu
ul. Długa 1/2 61–848 Poznań
tel.: (061) 852–09–55, faks: (061) 851–52–53

hiperperfuzję kłębuszkową należą: obciążenie płynami [2], obciążenie białkami pokarmowymi [3] oraz wysiłek fizyczny [4]. Ostatnio duże znaczenie przypisuje się występowaniu MA jako czynnika zwiększającego ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego. Zwiększonemu wydalaniu albumin z moczem towarzyszy większa częstotliwość choroby niedokrwiennej serca i udarów mózgu [5]. Mechanizm tego zjawiska nie jest w pełni poznany. Nasilenie MA może być wynikiem dysfunkcji endotelium naczyniowego, który odgrywa ważną rolę w regulacji napięcia ściany naczyniowej i jej przepuszczalności, a zaburzenia jego funkcji mają istotne znaczenie w patogenezie miażdżycy i proteinurii. W związku z tym pacjentów z MA traktujemy jako grupę wysokiego ryzyka, wymagającą ścisłej kontroli i intensywnych działań prewencyjnych. W ostatnich latach prowadzi się badania w celu znalezienia leków nie tylko opanowujących nadciśnienie, ale hamujących postęp uszkodzenia nerek i zmniejszających powikłania choroby nadciśnieniowej. Szczególne znaczenie mają tu dwie grupy preparatów hipotensyjnych: inhibitory konwertazy i antagoniści wapnia. O ile nefroprotekcynny wpływ inhibitorów konwertazy podkreśla zgodnie większość badaczy, o tyle wpływ antagonistów wapnia na układ naczyniowy nerki, a tym samym na wydalanie albumin, nie jest tak jednoznaczny. Istnieją nieliczne doniesienia, które sugerują korzystny wpływ pochodnej dihydropirydyny — nikardypiny — na wielkość MA. W większości badań nie obserwowano jednak zmniejszenia MA w czasie leczenia pochodnymi dihydropirydyny. Wobec rozbieżnych danych dotyczących wpływu antagonistów wapnia na wydalanie białka z moczem, podjęto próbę oceny wpływu kolejnego leku z tej grupy na albuminurię.

Celem pracy była ocena 14-dniowego podawania nikardypiny na dobową wielkość MA u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym oraz określenie wpływu leku na minutowe wydalanie albumin po obciążeniu pacjentów submaksymalnym wysiłkiem fizycznym.

Materiał i metody

Badaniem objęto dwie 15-osobowe grupy chorych w I okresie nadciśnienia tętniczego. Do badania zakwalifikowano pacjentów, u których uprzednio stwierdzono MA z poziomem kreatyniny < 1 mg%. Siedem dni przed rozpoczęciem badania odstawięno leki moczopędne, 5 dni wcześniej — inne leki hipotensyjne. Wszyscy pacjenci pozostawali na normosodowej diecie szpitalnej. Grupę 1. stanowiły 4 kobiety i 11 mężczyzn w wieku $44,8 \pm 8,61$ lat ze

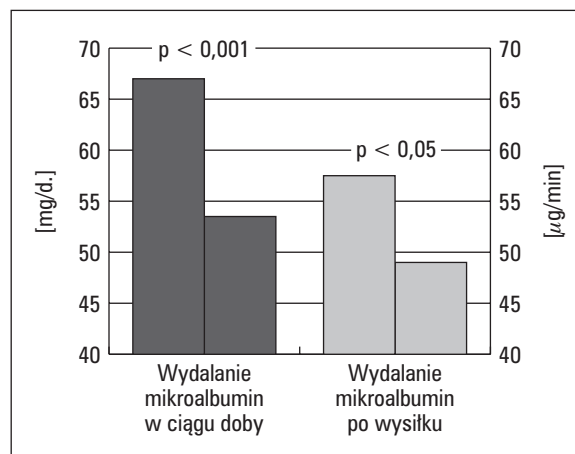
średnimi wartościami ciśnienia tętniczego uzyskanymi z trzech pomiarów dokonywanych w pozycji siedzącej po 5-minutowym odpoczynku, wynoszącymi $158,27 \pm 5,06$ mm Hg dla ciśnienia skurczowego (SBP) i $95,87 \pm 5,85$ mm Hg dla ciśnienia rozkurczowego (DBP). Grupa 2. obejmowała 5 kobiet i 10 mężczyzn w wieku $43,2 \pm 8,7$ lat z wartościami SBP wynoszącymi $158,27 \pm 4,89$ mm Hg i DBP równym $97,93 \pm 4,57$ mm Hg. W grupie 1. oceniono dwukrotnie dobową albuminurię przed i po 14 dniach podawania 60 mg nikardypiny w trzech dawkach podzielonych. W grupie 2. chorych obciążono 5-minutowym wysiłkiem submaksymalnym, adekwatnym do wieku pacjenta, i bezpośrednio po wysiłku przeprowadzono 2-godzinny zbiórce moczu w celu określenia poziomu wydalania albumin. Następnie przez 14 dni podawano 60 mg nikardypiny, podobnie jak w grupie 1., i ponownie wykonano test wysiłkowy o tym samym obciążeniu co uprzednio, po którym oznaczono wydalanie albuminy w 2-godzinnej zbiórce moczu. Mikroalbuminurię oznaczono metodą radioimmunologiczną (*Adico*, Czechy).

Wyniki

W wyniku 14-dniowej terapii nikardypiną uzyskano istotny statystycznie spadek wartości SBP i DBP w obu badanych grupach chorych (tab. I, ryc. 1).

Diureza dobowa w grupie 1. nie różniła się istotnie przed i po leczeniu nikardypiną.

Wykazano istotnie dodatnie zależności pomiędzy wartościami SBP i MA oraz DBP i MA w obu badanych grupach pacjentów (tab. II).



Rycina 1. Wpływ nikardypiny na wielkość wydalania MA z moczem u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym

Figure 1. Influence of nicardipin on urine albumin excretion rate in patients with primary hypertension

Tabela I Wartości SBP, DBP i MA przed i po leczeniu w obu badanych grupach chorych
Table I SBP, DBP and MA value before and after nicardipins therapy in both groups of patients

Grupa 1.	Przed leczeniem	Po leczeniu	
SBP [mm Hg]	158,07 ± 5,06	147,07 ± 4,93	p < 0,0001
DBP [mm Hg]	95,87 ± 5,85	85,0 ± 3,63	p < 0,0001
MA [mg/d.]	65,38 ± 32,05	52,10 ± 27,65	p < 0,0001
n = 15			
Grupa 2.			
SBP [mm Hg]	158,27 ± 4,89	147,27 ± 4,93	p < 0,0001
DBP [mm Hg]	97,93 ± 4,17	86,27 ± 4,83	p < 0,0001
MA [mg/min]	55,93 ± 10,70	47,07 ± 9,44	p < 0,05
n = 15			

Tabela II Zależności pomiędzy wartościami SBP i DBP a wielkością MA dobowej (grupa 1.) i po wysiłku fizycznym (grupa 2.)

Table II Correlations between SBP, DBP and 24-h MA (group 1) and minuting MA after physical exercises (group 2)

Grupa 1.	Przed leczeniem	Po leczeniu
SBP [mm Hg] i MA [mg/d.]	r = 0,5528; p < 0,05	r = 0,5335; p < 0,05
DBP [mm Hg] i MA [mg/d.]	r = 0,6412; p < 0,01	r = 0,6354; p < 0,02
n = 15		
Grupa 2.		
SBP [mm Hg] i MA [mg/min]	r = 0,5490; p < 0,05	r = 0,5487; p < 0,05
DBP [mm Hg] i MA [mg/min]	r = 0,6313; p < 0,02	r = 0,6120; p < 0,02
n = 15		

Tabela III Korelacje pomiędzy spadkiem ciśnienia i redukcją MA

Table III Correlation between blood pressure reduction and diminution of MA

Grupa 1.	
ΔSBP [mm Hg] i ΔMA [mg/d.]	r = 0,0604; NS
ΔDBP [mm Hg] i ΔMA [mg/d.]	r = 0,1428; NS
n = 15	
Grupa 2.	
ΔSBP [mm Hg] i ΔMA [mg/min]	r = 0,4789; NS
ΔDBP [mm Hg] i ΔMA [mg/min]	r = 0,6518; p < 0,01
n = 15	

Analizując obserwowane parametry, stwierdzono istotnie dodatnią korelację pomiędzy redukcją ciśnienia rozkurczowego a spadkiem wielkości MA po wysiłku (tab. III). Wynosi ona 0,6518 — z czego wynika, że zmniejszenie się MA jest tylko w 42% zależne od redukcji ciśnienia (ryc. 2).

Nie zaobserwowano takiej korelacji dla MA dobowej (tab. III).

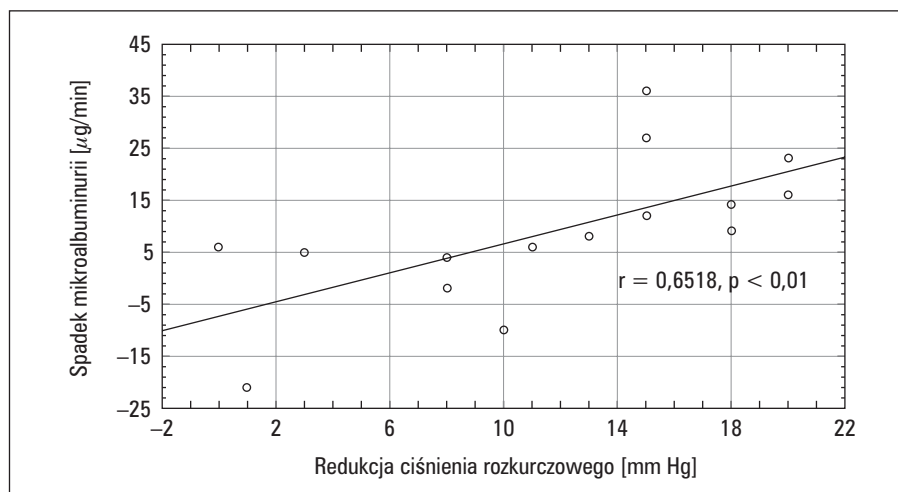
Omówienie

Mikroalbuminuria może służyć jako badanie przesiewowe przeprowadzane w celu identyfikacji pacjentów wysokiego ryzyka z nadciśnieniem tętniczym [5, 6]. W grupie chorych na nadciśnienie tętnicze z MA zaobserwowano zwiększone ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca, a także wykazano istnienie zależności pomiędzy wielkością wydalania albuminy z moczem a masą lewej komory [6, 7]. Częstość mikroalbuminurii powiązanej z nadciśnieniem tętniczym nie jest dokładnie znana. Według Ritza i Flisera występuje ona u 8% osób z nadciśnieniem [8]. W innych badaniach stwierdzono ją u 5% pacjentów

z ciśnieniem rozkurczowym 90–110 mm Hg [9]. W badaniu, które przeprowadzili Alli i wsp., stwierdzono jej obecność u 50% pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym [10].

Na podstawie powyższych spostrzeżeń podjęto wiele badań dotyczących wpływu leczenia hipotensyjnego na wielkość MA. Pierwsze doniesienia sugerowały, że za zmniejszenie AER odpowiedzialny jest spadek ciśnienia systemowego [11]. Dopiero analiza wyników badania Mathiesena i wsp. wykazała, iż efekt obniżenia albuminurii tylko w części jest wynikiem obniżenia wartości ciśnienia, natomiast w dużym stopniu zależy on również od rodzaju zastosowanego leku hipotensyjnego i specyfiki jego działania na hemodynamikę krążenia nerkowego i/lub właściwości oddziaływania na błonę filtracyjną [12].

Obecnie przy wyborze leku hipotensyjnego rozważana jest zarówno jego efektywność w obniżaniu ciśnienia tętniczego, jak i protekcyjne działanie na



Rycina 2. Korelacja pomiędzy redukcją ciśnienia rozkurczowego a spadkiem wielkości MA po wysiłku
Figure 2. Correlation between diastolic blood pressure reduction and MA reduction after physical exercises

nerki. Lekami o niewątpliwie udowodnionym działaniu nefroprotecyjnym są inhibitory enzymu konwertującego [13]. W ostatnim okresie podobne analizy przeprowadzono w ciągle rozwijającej się grupie antagonistów kanału wapniowego. Dane dotyczące wpływu pochodnych dihydropirydyny na wielkość wydalania albumin z moczem są rozbieżne [14, 15]. Część badań z użyciem krótkodziałających pochodnych dihydropirydyny, takich jak nifedypina, wskazuje, iż nie wpływają one na wielkość AER, a nawet ją zwiększają [14]. Z kolei stosowanie nitrendypiny może wywoływać sięgający nawet 54% spadek AER u chorych z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą. W grupie osób z nadciśnieniem bez cukrzycy nie obserwuje się takiego działania [15]. Podjęte przez nas badania nad wpływem nikardypiny kolejnego leku z grupy dihydropirydynowych pochodnych antagonistów wapnia, wykazały korzystne działanie preparatu w grupie osób z łagodnym nadciśnieniem tętniczym, wyrażające się obniżeniem wydalania albumin z moczem o 20,31%.

Interesujący jest fakt, iż nikardypina zmniejsza również wielkość mikroalbuminurii wywołanej wysiłkiem. W naszym badaniu podawanie leku prowadziło do istotnego spadku powysiłkowej albuminurii. W grupie 2. (chorzy z nadciśnieniem tętniczym po obciążeniu wysiłkiem) mikroalbuminuria obniżyła się o 15,86%. Spostrzeżenia nasze potwierdzają wcześniejsze badania Saruta i wsp. [16], a także Giustina i wsp. [17]. Autorzy ci wykazali korzystny wpływ 24-tygodniowego podawania nikardypiny w grupie 111 chorych z nadciśnieniem tętniczym oraz ze współistniejącą cukrzycą typu 2. Działanie nikardypiny porównywane było z korzystnym działaniem kaptoprylu — inhibitora enzymu konwertazy angioten-

syny. Podobnie Baba i wsp. [18] potwierdzali, iż podawanie nikardypiny prowadzi, obok spadku ciśnienia skurczowego i rozkurczowego, do znacznego obniżenia albuminurii, nie badali jednak wpływu tego leku na zmniejszenie się MA po wysiłku fizycznym [18]. Nefroprotecyjne działanie nikardypiny, manifestujące się obniżeniem albuminurii, bywa częściowo wynikiem hipotensyjnego działania preparatu, co z kolei może w konsekwencji prowadzić do spadku ciśnienia wewnątrzklębkowego. W obu analizowanych grupach chorych na nadciśnienie 60-miligramowa dawka dobową nikardypiny prowadziła do istotnego spadku i normalizacji ciśnienia tętniczego. Mechanizm korzystnego wpływu nikardypiny wydaje się jednak bardziej złożony. Nadciśnienie tętnicze nieleczone powoduje hemodynamiczne zaburzenia w mikrokrążeniu kłębuszkowym [19]. W początkowej fazie opór naczyniowy tętniczek aferentnych jest zwiększony, co zmniejsza przepływ krwi przez nerkę. W drugiej fazie choroby nadciśnieniowej obserwuje się spadek oporu naczyniowego tętniczek aferentnych, przy utrzymującym się napięciu tętniczek eferentnych, i w konsekwencji wyraźny wzrost ciśnienia wewnątrzklębuszkowego [20]. Utrzymujące się nadciśnienie wewnątrzklębuszkowe powoduje stopniowe zmniejszanie liczby prawidłowo funkcjonujących nefronów. Adaptacyjna hiperperfuzja i hiperfiltracja zwiększają ciśnienie wewnątrzklębuszkowe. Antagoniści wapnia z grupy dihydropirydyn, w tym nikardypina, powodują rozkurcz arteriali aferentnych, interferując dodatkowo z działaniem substancji wazokonstrykcyjnych w nerkach. Dlatego najlepsze efekty stosowania tych leków są widoczne, gdy podstawowe napięcie arterioli afferentnych jest podwyższone. Wpływ antagonistów wapnia na zmniejszenie albuminurii zależy

od stanu mikrokrążenia kłębuszka przed włączeniem terapii hipotensyjnej. W późniejszej fazie choroby nadciśnieniowej, gdy naczynia aferentne ulegają rozszerzeniu, leki z grupy antagonistów wapnia, nasilając rozkurcz tych naczyń, mogą zwiększać hiperfiltrację i w konsekwencji — ciśnienie wewnątrz-kłębuszkowe (co jest niekorzystne) [19, 21–23]. Jedynie wera-pamil i diltiazem, działając silniej wazodylatacyjnie na naczynia, eferentnie zmniejszając hiperfiltrację, obniżają ciśnienie wewnątrz-kłębuszkowe i w konsekwencji ograniczają wielkość albuminurii [23, 24].

Wpływ antagonistów wapnia na wielkość albuminurii u chorych z nadciśnieniem tętniczym zależy nie tylko od stanu krążenia nerkowego, ale także od rodzaju stosowanego preparatu. Korzystne działanie nikardypiny na rozmiary albuminurii w nadciśnieniu tętniczym może stanowić wypadkową działania hipotensyjnego tego leku z wtórnym oddziaływaniem na ciśnienie wewnątrz-kłębuszkowe, a także może być wynikiem ograniczenia wpływu substancji wazokonstrykcyjnych na napięcie tętniczek nerkowych. Jedną z najsilniejszych endogennych substancji naczyniokurczących jest endotelina 1 (ET-1). Jej źródłem jest śródbłonek naczyniowy, a efekty działania wazokonstrykcyjnego wielokrotnie przekraczają skutki wpływu adrenaliny i noradrenaliny. Badania Freedmana [25] sugerują, że w obrębie tętnicy nerkowej endotelina i nikardypina konkurują ze sobą o miejsca wiązania. Wykazany w badaniach wpływ nikardypiny na zmniejszenie albuminurii, jak i korzystne obniżenie albuminurii indukowanej wysiłkiem w nadciśnieniu tętniczym może według powyższej hipotezy być po części efektem modyfikowania wazokonstrykcyjnego działania ET-1 przez nikardypinę. Powyższa sugestia wymaga jednak dalszych badań.

Wnioski

1. Uzyskane dane sugerują, iż u chorych z nadciśnieniem tętniczym wraz ze wzrostem ciśnienia skurczowego i rozkurczowego wydalanie albumin z moczem się zwiększa. Potwierdza to obecność istotnej korelacji pomiędzy MA a SBP i DBP w obu analizowanych grupach chorych.

2. U chorych z nadciśnieniem tętniczym podawanie nikardypiny istotnie obniża dobowe wydalanie albumin, jak również wydalanie tego białka wywołane wysiłkiem fizycznym.

3. Zmniejszenie mikroalbuminurii w czasie terapii nikardypiną może być związane ze swoistym działaniem leku i tylko w pewnym stopniu zależy od redukcji nadciśnienia tętniczego.

Streszczenie

Wstęp Mikroalbuminuria jest zjawiskiem występującym w nadciśnieniu tętniczym. Jej obecność traktuje się jako czynnik zwiększający ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego. Wpływ antagonistów wapnia na wielkość albuminurii u chorych z nadciśnieniem tętniczym jest niejednoznaczny. Celem pracy była ocena wpływu nikardypiny na dobową mikroalbuminurię oraz na minutowe wydalanie albumin po obciążeniu wysiłkiem fizycznym u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym. **Materiał i metody** Badaniem objęto dwie 15-osobowe grupy chorych w I okresie nadciśnienia tętniczego. W grupie 1. oznaczono dobową mikroalbuminurię przed i po leczeniu nikardypiną. Pacjentów grupy 2. obciążono 5-minutowym submaksymalnym wysiłkiem fizycznym i bezpośrednio po nim przeprowadzono 24-godziną zbiórkę moczu, w której metodą radioimmunologiczną oznaczono albuminy. Po 14-dniowej terapii nikardypiną wykonano ponownie test wysiłkowy i 2-godziną zbiórkę moczu, określając ilość albumin.

Wyniki Po terapii nikardypiną uzyskano istotny statystycznie spadek ciśnienia skurczowego i rozkurczowego u wszystkich badanych. Stwierdzono istotnie dodatnie korelacje pomiędzy mikroalbuminurią a ciśnieniem skurczowym oraz rozkurczowym w obu badanych grupach chorych. Podobną zależność zaobserwowano pomiędzy redukcją ciśnienia rozkurczowego a spadkiem albumin w grupie chorych obciążonych wysiłkiem fizycznym. Spadek ten w 42% zależny był od redukcji ciśnienia. Nie zaobserwowano takiej zależności dla mikroalbuminurii dobowej.

Wnioski 1. Uzyskane dane sugerują, iż u chorych z nadciśnieniem tętniczym ze wzrostem ciśnienia skurczowego i rozkurczowego wzrasta wydalanie albumin z moczem, co poświadcza obecność istotnej korelacji pomiędzy mikroalbuminurią a wartościami SBP i DBP w obu analizowanych grupach chorych. 2. U chorych z nadciśnieniem tętniczym podawanie nikardypiny istotnie obniża dobowe wydalanie albumin, jak również wydalanie tego białka wywołane wysiłkiem fizycznym. 3. Zmniejszenie mikroalbuminurii w czasie terapii nikardypiną może być wywołane swoistym działaniem leku i tylko w niewielkim stopniu zależy od redukcji nadciśnienia tętniczego.

słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, mikroalbuminuria, nikardypina

Nadciśnienie Tętnicze 2000, tom 4, nr 2, strony 115–120.

Piśmiennictwo

1. Parving H.H., Mogensen C.E., Jensen H.A., Evrin P.E.: Increased urinary albumin excretion rate in benign essential hypertension. *Lancet* 1974, 1, 1190–1192.
2. Viberti G.C., Mogensen C.E., Keen H., Jacobsen F.K., Jarrett R.J., Christensen C.K.: Urinary excretion of albumin in normal men. The effect of water loading. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1982, 42, 147–151.
3. Viberti G.C., Boggetti E., Wiseman M.J., Dodds R., Gross J.L., Keen H.: Effect of protein-restricted diet on renal response to a meal in humans. *Am. J. Physiol.* 1987, 253, F388–F393.
4. Viberti G.C., Jarrett R.J., McCartney M., Keen H.: Increased glomerular permeability to albumin induced by exercise in diabetic subjects. *Diabetologia* 1978.
5. Luft F.C., Agrawal B.: Microalbuminuria as a predictive factor for cardiovascular events. *J. Cardiovasc-Pharmacol.* 1999, 33, (supl. 1), 11–15.
6. Redon J.: Treatment of patients with essential hypertension and microalbuminuria. *Drugs* 1997, 54 (6), 857–866.
7. Redon J., Gomez-Sanchez M.A., Baldo E., Casal M.C., Fernandez M.L., Miralles A. i wsp.: Microalbuminuria is correlated with left ventricular hypertrophy in male hypertensive patients. *J. Hypertens.* 1991, 9 (supl. 6), 148–149.
8. Ritz E., Fliser D.: Clinical relevance of albuminuria in hypertensive patients. *Clin. Invest.* 1992, 70, S114–S119.
9. Ljungman S.: Microalbuminuria in essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1990, 3, 956–960.
10. Alli C., Lombardo M., Zanni D., Agrati A.M., Cassani M., Granata S.: Albuminuria and transferrinuria in essential hypertension. Effects of antihypertensive therapy. *Am. J. Hypertens.* 1996, 9 (11), 1068–1076.
11. Christensen C.K., Mogensen C.E.: Effect of antihypertensive treatment on progression of incipient diabetic nephropathy. *Hypertension* 1985, 79 (supl. 0) II-109–II-113.
12. Mathiensen E.R. i wsp.: Improved survival in patients with diabetic nephropathy. *Diabetologia* 1989, 32, 884–886.
13. De Venuto G. i wsp.: Long-term captopril at low doses reduces albumin excretion in patients with essential hypertension and no sign of renal impairment. *J. Hypertens.* 1985, 3, (supl. 2), 143–145.
14. Leese G.P., Savage M.W., Chattington P.D., Vora J.P.: The diabetic patients with hypertension. *Postgrad. Med. J.* 1996, V, 72 (847) 263–268.
15. Jungmann E.: Chemoprophylaxis of diabetic nephropathy in the elderly. *Drugs-Aging* 1996, 9 (6) 449–457.
16. Saruta T., Kanno Y., Hayashi K., Konishi K.: Antihypertensive agents and renal protection calcium channel blockers. *Kidney Int.* 1996, 55, 52–56.
17. Giustina A., Bossoni S., Macca C., Romanelli G.: Isradipine decreases exercise induced albuminuria in patients with essential hypertension. *Ren. Fail.* 1993, 15, 509–514.
18. Baba T., Murabayashi S., Takebe K.: Comparison of the renal effects of angiotensin converting enzyme inhibitor and calcium antagonist in hypertensive Type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients with microalbuminuria: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 1989, 32, 40–44.
19. Brazy P.C., Stead W.W., Fitzwilliam J.F.: Progression of renal insufficiency: Role of blood pressure. *Kidney Int.* 1989, 35, 670–674.
20. Renal protective aspects of calcium antagonists-A review based on workshop held in Florence, 1991, edited by Prof. Gerald F DiBona (Department of Internal Medicine, University of Iowa College of Medicine, Iowa City, IA, USA) and Prof. Murray Epstein (Division of Nephrology, University of Miami School of Medicine, Miami, FL, USA).
21. Benstein J.A., Dworkin L.D.: Renal vascular effects of calcium channel blockers in hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1990, 3, 305–312.
22. Epstein M., Loutzenhiser R.: Potential applicability of calcium antagonists as renal protective agents. Philadelphia Hanley and Belfus, 1990, 275–298.
23. Fleming J.T., Steinhausen M.: Calcium antagonists preventially dilate preglomerular vessels of hydronephrotic kidney. *Am. J. Physiol.* 1987, 253, 1157–1163.
24. Bakris G.I.: Effects of diltiazem or lisinopril on massive proteinuria associated with diabetes mellitus. *Ann. Intern. Med.* 1990, 112, 701–702.
25. Freedmen N.J., Ament A.S., Oppermann M., Stoffel R.H., Exum S.T., Lefkowitz R.J.: Phosphorylation and desensitization of human endothelin A and B receptors. *J. Biol. and Chem.* 1997, 272, 28, 17734–17743.