

Miejsce ramiprilu oraz indapamidu w terapii nadciśnienia tętniczego u chorego z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym – przypadek kliniczny wraz z komentarzem

Position of ramipril and indapamide in the treatment of hypertension in patient at high cardiovascular risk – a clinical case with commentary

Marcin Barylski¹, Małgorzata Górską-Ciebiada², Maciej Ciebiada³

¹ Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

² Zakład Propedeutyki Chorób Cywilizacyjnych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

³ Klinika Pulmonologii Ogólnej i Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

U chorych charakteryzujących się wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym docelowe wartości ciśnienia tętniczego powinny być osiągnięte szybciej. W tej grupie pacjentów do wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego może dojść w relatywnie krótkim czasie, więc działania mające na celu zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego powinny być podjęte bez zbędnej zwłoki. Artykuł przedstawia przypadek kliniczny 58-letniego mężczyzny z nadciśnieniem tętniczym 2. stopnia i cukrzycą, omawiając miejsce ramiprilu i indapamidu w terapii hipotensyjnej, szczególnie u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. *Geriatrics 2017; 11: 82-87.*

Słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe, ramipril, indapamid

Abstract

In patients at high cardiovascular risk, target blood pressure should be achieved more quickly. In this group of patients, cardiovascular events may occur in relatively short time, so actions to reduce cardiovascular risk should be taken without undue delay. The article presents the clinical case of a 58-year-old male with stage 2 hypertension and diabetes mellitus, and discusses the place of ramipril and indapamide in antihypertensive therapy, especially in patients at high cardiovascular risk. *Geriatrics 2017; 11: 82-87.*

Keywords: arterial hypertension, high cardiovascular risk, ramipril, indapamide

Opis przypadku

58-letni otyły mężczyzna, prawnik, leczony od 10 lat z powodu cukrzycy typu 2, został przyjęty do kliniki z powodu utrzymujących się od około 2 miesięcy podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego krwi (w granicach 165-170/90-95 mmHg). W wywiadzie: nieleczona dyslipidemia mieszana, nikotynizm (od 25 lat pali około 20-30 papierosów dziennie), siedzący tryb życia, alkohol spożywany okazjonalnie. Matka zmarła w wieku 64 lat z powodu udaru krwotocznego mózgu, ojciec choruje na nadciśnienie

tętnicze, cukrzycę typu 2. Chory przyjmuje obecnie: metforminę 1000 mg (2 x dz.) oraz insulinę ludzką dwufazową.

Badanie przedmiotowe

Stan ogólny dobry, obwód talii 114 cm wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) – 36,8 kg/m². Rytm serca miarowy, 80/min. Tętno serca czyste, głośnie, o prawidłowej akcentuacji. Osłuchowo nad polami płucnymi szmer pęcherzykowy prawidłowy. Brzuch miękki, niebolesny, bez wyczuwalnych oporów, pery-

stałyka zachowana. Ciśnienie tętnicze – 170/90 mmHg (średnia z 2 pomiarów w odstępach 2-minutowych), takie samo na obu kończynach górnych. Bez innych nieprawidłowości.

Badania laboratoryjne

Wyniki badań laboratoryjnych podano w tabeli I.

Tabela I. Wyniki badań laboratoryjnych

Table I. Laboratory test results

Oznaczenie (jednostka)	Wynik	Norma
Krew		
Hemoglobina (g/dl)	14,2	12-16
Hematokryt (%)	42,4	37-47
Sód (mmol/l)	142	135-145
Potas (mmol/l)	4,5	3,5-5,5
Glukoza (mg/dl)	134	70-99
Hemoglobina glikowana (%)	7,2	≤ 7
Kwas moczowy (mg/dl)	5,7	3-6,8
Kreatynina (mg/dl)	0,86	0,6-1,2
GFR wg MDRD (ml/min/1,73 m ²)	98	≥ 90
Cholesterol całkowity (mg/dl)	224	< 190
Cholesterol LDL (mg/dl)	158	< 115 – małe lub umiarkowane ryzyko sercowo-naczyniowe < 100 – duże ryzyko sercowo-naczyniowe < 70 – bardzo duże ryzyko sercowo-naczyniowe
Cholesterol HDL (mg/dl)	31	> 40 u mężczyzn > 45 u kobiet
Triglicerydy (mg/dl)	177	< 150
ALT (U/l)	31	< 40
Mocz		
gęstość względna (g/ml)		1,017
białko		nieobecne
ciała ketonowe		nieobecne
glukoza		nieobecna
osad		
nabłonki płaskie (w p.w.)		pojedyncze
erytrocyty (w p.w.)		nieobecne
leukocyty (w p.w.)		1-2
bakterie		nieliczne

EKG

Normogram, rytm zatokowy, miarowy 75/min. Niepełny blok prawej odnogi pęczka Hisa. Bez cech niedokrwienia mięśnia sercowego i przerostu lewej komory.

Badanie echokardiograficzne

Wielkość jam serca w granicach normy, prawidłowa grubość mięśnia lewej komory (przegroda 0,9 cm, ściana tylna 1,0 cm), bez odcinkowych zaburzeń kurczliwości, prawidłowa frakcja wyrzutowa lewej komory EF = 65%, prawidłowe parametry napełniania lewej komory. Zwłóknienia płatków zastawki mitralnej. Umiarkowana niedomykalność zastawki mitralnej. Poza tym przepływy w normie. Bez płynu w worku osierdziowym.

Badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej

Wątroba o wzmożonej echogeniczności mięszu – stłuszczenie, bez zmian ogniskowych. Drogi żółciowe nieposzerzone, pęcherzyk żółciowy cienkościenny, bez złożeń. Trzustka niepowiększona, o prawidłowej echogeniczności, jednorodna. Śledziona jednorodna, niepowiększona. Nerki prawidłowej wielkości, kształtu i położenia, bez zastoju, bez złożeń. Duże naczynia i węzły chłonne zaotrzewnowe prawidłowe. Pęcherz moczowy pusty, prostata niepowiększona.

Badanie dna oka

Retinopatia nadciśnieniowa I stopnia według Keitha i Wagenera.

Całodobowa rejestracja ciśnienia tętniczego

Stwierdzono podwyższone wartości z całej doby (161/92 mmHg), w ciągu dnia (174/98 mmHg) i w ciągu nocy (148/86 mmHg) oraz zachowany spadek ciśnienia tętniczego w nocy (dipper).

Na podstawie badania podmiotowego, przedmiotowego oraz badań dodatkowych oprócz cukrzycy typu 2, dyslipidemii aterogennej i otyłości brzusznej, rozpoznano nadciśnienie tętnicze 2. stopnia, retinopatię nadciśnieniową I stopnia oraz stłuszczenie wątroby. Poinformowano chorego o zasadach postępowania niefarmakologicznego, wdrożono terapię farmakologiczną, zalecono regularne pomiary ciśnienia tętniczego w warunkach domowych i kontrolną wizytę w poradni za 4 tygodnie celem weryfikacji efektów leczenia.

Początkowy wybór schematu terapii farmakologicznej

Ramipril 5 mg 1 x dziennie rano
 Indapamid SR 1,5 mg 1 x dziennie rano
 Atorwastatyna 80 mg 1 x dziennie wieczorem
 Metformina 1000 mg 2 x dziennie rano i wieczorem
 Insulina ludzka dwufazowa 14 j. rano i 6 j. wieczorem

Wizyta kontrolna po 4 tygodniach

Wartości ciśnienia tętniczego w trakcie kolejnej wizyty wynosiły 152/86 mmHg (średnia z 2 pomiarów). Wartości ciśnienia tętniczego w pomiarach domowych wynosiły 146/84 mmHg (średnia z tygodniowego okresu pomiarów przed wizytą). W związku z nieosiągnięciem docelowych wartości ciśnienia tętniczego zdecydowano o zwiększeniu dawki ramiprilu do 10 mg. Po kolejnych 4 tygodniach leczenia wartości ciśnienia tętniczego wynosiły średnio 136/82 mmHg (w gabinecie) oraz 128/80 mmHg (w pomiarach domowych). W związku z dobrą kontrolą ciśnienia tętniczego utrzymano dotychczasowe leczenie hipotensyjne. Dodatkowo przypomniano pacjentowi o zasadach modyfikacji stylu życia, konieczności redukcji masy ciała, regularnym przyjmowaniu leków, kontroli ciśnienia tętniczego i glikemii. Zalecono systematyczne wizyty kontrolne w poradni kardiologicznej, diabetologicznej i okulistycznej.

Ostateczny wybór schematu terapii farmakologicznej

Ramipril 10 mg 1 x dziennie rano
 Indapamid SR 1,5 mg 1 x dziennie rano
 Atorwastatyna 80 mg 1 x dziennie wieczorem
 Metformina 1000 mg 2 x dziennie rano i wieczorem
 Insulina ludzka dwufazowa 14 j. rano i 6 j. wieczorem

Komentarz

Przedstawiony przypadek 58-letniego chorego podkreśla znaczenie uwzględniania czynników ryzyka sercowo-naczyniowego w planowaniu zakresu diagnostyki i schematu leczenia hipotensyjnego. U chorych na nadciśnienie tętnicze należy ocenić ryzyko sercowo-naczyniowe, aby następnie zakwalifikować pacjenta do jednej z czterech kategorii ryzyka sercowo-naczyniowego opierając się na ocenie:

- wysokości ciśnienia tętniczego;
- czynników ryzyka sercowo-naczyniowego;
- subklinicznych uszkodzeń narządowych spowodowanych nadciśnieniem tętniczym;

- współistnienia cukrzycy, jawnej choroby układu sercowo-naczyniowego lub nerek.

U chorego stwierdzono nadciśnienie tętnicze 2. stopnia współistniejące z cukrzycą oraz licznymi czynnikami ryzyka wystąpienia epizodu sercowo-naczyniowego (płeć męska, palenie tytoniu, zaburzenia lipidowe, otyłość, przedwczesne choroby sercowo-naczyniowe w rodzinie). U pacjenta spełnionych jest również 5 z 5 kryteriów rozpoznania zespołu metabolicznego. **Opisywany chory obciążony jest więc wysokim ryzykiem wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego.**

Według aktualnych wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2015 roku, jak i wytycznych Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH, *European Society of Hypertension*) oraz Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) z 2013 roku, w nadciśnieniu tętniczym 2. i 3. stopnia leczenie rozpoczyna się od dwóch leków hipotensyjnych. Jeżeli cel leczenia nie został osiągnięty, to należy rozważyć zastosowanie tej kombinacji dwóch leków w pełnych dawkach lub dołączenie trzeciego leku [1, 2].

Należy podkreślić, że u chorych charakteryzujących się wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym docelowe wartości ciśnienia tętniczego powinny być osiągnięte szybciej. W tej grupie pacjentów do wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego może dojść w relatywnie krótkim czasie, więc działania mające na celu zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego powinny być podjęte bez zbędnej zwłoki.

U pacjenta z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowych i/lub cukrzycą lek blokujący układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) powinien być stałym składnikiem terapii skojarzonej oraz preferowanym preparatem w monoterapii. W leczeniu skojarzonym należy stosować w pierwszej kolejności połączenia inhibitorów RAA z diuretykiem tiazydopodobnym lub antagonistą wapnia [1].

Najważniejszym z dotychczasowych badań klinicznych z udziałem ramiprilu jest bez wątpienia badanie **HOPE** (*Heart Outcome Prevention Evaluation*) oceniające efekty stosowania omawianej cząsteczki u chorych wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego [3]. Do badania zakwalifikowano 9297 pacjentów mających w wywiadzie przebyty incydent sercowo-naczyniowy: udar mózgu, przemijający atak niedokrwienny (TIA, *transient ischemic attack*), zawał serca, procedurę rewaskularyzacyjną, chorobę naczyń obwo-

dowych, cukrzycę oraz co najmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka – dyslipidemię, nadciśnienie tętnicze, mikroalbuminurię lub nikotynizm. Główny, złożony punkt końcowy obejmował: udar mózgu, zawał serca, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz każdą z jego składowych osobno. Drugorzędowe punkty końcowe to: zgon z każdej przyczyny, rewaskularyzacja, niewydolność serca, zaostrzenie dławicy piersiowej, wystąpienie cukrzycy, hospitalizacja z powodu choroby wieńcowej lub niewydolności serca, rozwój powikłań cukrzycowych. Badanie zaplanowano na 5 lat, ale z powodu wyników wskazujących na znaczne korzyści terapii ramiprilem zakończono je wcześniej. Stosowanie ramiprilu w dawce 10 mg pozwoliło na redukcję ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych o 22%, a ryzyko zgonu z powodu choroby niedokrwiennej serca zredukowano o 26%. Obserwowano również istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia udaru mózgu lub zawału serca (tabela II). Warto podkreślić, że znaczne korzyści z leczenia ramiprilem odnotowano niezależnie od wieku, płci pacjentów czy stosowania innych leków (β -adrenolityków, antagonistów wapnia, leków przeciwplatekcyjnych czy statyn) [3].

Stosowanie ramiprilu w 4,5-letniej obserwacji wykazało bardzo istotne korzyści kliniczne, których utrzymywanie się w toku dalszego leczenia potwierdzono w badaniu HOPE-TOO (HOPE – *The Ongoing Outcomes*) będącego przedłużoną o 2,5 roku obserwacją części populacji badania-matki [4]. Po ponad 7-letniej obserwacji potwierdzono, że ramipril odznacza się dużą skutecznością w zapobieganiu dużym incydentom sercowo-naczyniowym oraz rozwojowi cukrzycy typu 2 w grupie pacjentów wysokiego ryzyka, a wczesne wdrożenie terapii tym lekiem zapewnia długotrwałą ochronę sercowo-naczyniową u tych chorych [4]. Osiem lat od opublikowania wyników badania HOPE ramipril obronił swoją pozycję leku referencyjnego u pacjentów z „wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym” w dużym, porównawczym z telmisartanem badaniu ONTARGET (*Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial*). Przy braku różnic między porównywanymi lekami zauważono prawidłowość – im wyższe ryzyko sercowo-naczyniowe, tym większe korzyści ze stosowania ramiprilu [5]. **Należy zaznaczyć, że w wytycznych PTNT 2015 ramipril jest jednym z dwóch leków z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE, *Angiotensin-Converting Enzyme*), które powinniśmy preferować u chorego z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym [1].**

Tabela II. Badanie HOPE – wyniki badania [3]

Table II. HOPE study – trial results [3]

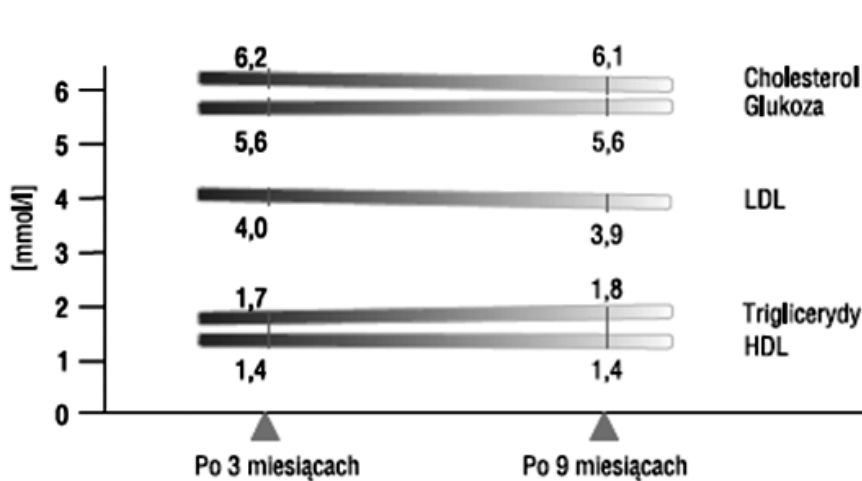
- **Pierwotny punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar mózgu – zmniejszenie ryzyka o 22%** (RR: 0,78; 95% CI: 0,70-0,86; $p < 0,001$), w tym:
 - **zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych – zmniejszenie ryzyka o 26%** (RR: 0,74; 95% CI: 0,64-0,87; $p < 0,001$)
 - **zawał serca – zmniejszenie ryzyka o 20%** (RR: 0,80; 95% CI: 0,70-0,90; $p < 0,001$)
 - **udar mózgu – zmniejszenie ryzyka o 32%** (RR: 0,68; 95% CI: 0,56-0,84; $p < 0,001$)
- **Pozostałe punkty końcowe:**
 - **śmiertelność całkowita – zmniejszenie ryzyka o 16%** (RR: 0,84; 95% CI: 0,75-0,95; $p = 0,005$)
 - **niewydolność serca – zmniejszenie ryzyka o 23%** (RR: 0,77; 95% CI: 0,67-0,87; $p < 0,001$), bez wpływu na częstość hospitalizacji z tego powodu
 - **rewaskularyzacja – zmniejszenie ryzyka o 15%** (RR: 0,85; 95% CI: 0,77-0,94; $p = 0,002$)
 - **zaostrzenie dławicy – zmniejszenie ryzyka o 11%** (RR: 0,89; 95% CI: 0,82-0,96; $p = 0,004$)
 - **zatrzymanie krążenia – zmniejszenie ryzyka o 38%** (RR: 0,62; 95% CI: 0,41-0,94; $p = 0,02$)
 - **nowe przypadki cukrzycy – zmniejszenie ryzyka o 34%** (RR: 0,66; 95% CI: 0,51-0,85; $p < 0,001$)
 - **powikłania cukrzycy – zmniejszenie ryzyka o 16%** (RR: 0,84; 95% CI: 0,72-0,98; $p = 0,03$)

RR (*relative risk*) – ryzyko względne; CI (*confidence interval*) – przedział ufności

Jak wspomniano powyżej, **preferowanymi diuretykami u osób z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącą cukrzycą powinny być diuretyki tiazydopodobne, np. indapamid [1,2].** Do argumentów świadczących o przewadze indapamidu nad diuretykami tiazydowymi zaliczono m.in.:

- neutralny profil metaboliczny (nie ma działania diabetogennego, ani nie powoduje nasilenia już istniejących zaburzeń gospodarki węglowodanowej) (rycina 1);
- korzystny wpływ na redukcję powikłań mikro- i makronaczyniowych;
- zmniejszanie ryzyka rozwoju i progresji nefropatii cukrzycowej.

Liczne badania kliniczne potwierdzają również, że **indapamid nie ma istotnego wpływu na gospodarkę lipidową, zwłaszcza triglicerydów, co ma niebaga-**



Rycina 1. Indapamid o przedłużonym uwalnianiu nie zaburza gospodarki lipidowo-węglowodanowej [6]
 Figure 1. Prolonged-release indapamide does not interfere with carbohydrate and lipid metabolism [6]

telne znaczenie u chorych na cukrzycę, u których często występuje dyslipidemia aterogenna (rycina 1) [6].

Jednocześnie indapamid wywiera bezpośrednie działanie wazodylatacyjne, niezależne od efektu jonowego w ścianie naczyniowej, przypisywanego klasycznym tiazydami. To zapewne sprawia, że jego efekt hipotensyjny jest silny mimo niedużego działania moczopędnego. **Działanie wazodylatacyjne jest prawdopodobnie również odpowiedzialne za nietypowe dla tej grupy leków bardzo korzystne efekty narządowo-protেকcyjne. Dodatkowo, z uwagi na właściwości oksydoredukcyjne indapamid ma istotny wpływ na funkcje śródbłonna naczyniowego, w tym uwalnianie śródbłonkowych czynników naczyniorozszerzających, np. tlenku azotu [7-12].**

W badaniu NESTOR (*Natrilix SR versus Enalapril Study in type 2 diabetic hypertensives with microalbuminuria*) indapamid SR 1,5 mg okazał się równie skuteczny jak lek referencyjny – inhibitor ACE – w redukcji mikroalbuminurii u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 [13].

Zmniejszenie redukcji wydalania albumin u pacjentów z cukrzycą typu 2 i mikroalbuminurią zaobserwowano również w badaniu PREMIER (*PREterax in albuMInuria rEGression*), w którym stwierdzono istotnie statystycznie większą redukcję wartości ciśnienia tętniczego oraz dobowej sekrecji

albumin w grupie leczonej indapamidem z inhibitorem ACE w porównaniu do grupy leczonej jedynie samym inhibitorem ACE [14]. Większa redukcja wydalania albumin pozostawała znacząca po zastosowaniu korekty względem średnich wartości ciśnienia tętniczego. Autorzy badania skłaniają się ku wnioskowi, że terapia początkowa z użyciem inhibitora ACE i diuretyku tiazydopodobnego bardziej redukuje albuminurię niż monoterapia inhibitorem ACE, co jest szczególnie istotne u pacjentów z cukrzycą i zagrożonych nefropatią. Efekt ten jest po części niezależny od redukcji wartości ciśnienia tętniczego, co wskazuje głównie na działanie nefroprotেকcyjne indapamidem.

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji

✉ Marcin Barylski
 Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji
 Kardiologicznej
 Uniwersytet Medyczny w Łodzi
 USK im. Wojskowej Akademii Medycznej – Centralny
 Szpital Weteranów
 Plac Hallera 1; 90-647 Łódź
 ☎ (+48 42 639 30 80)
 ✉ mbarylski3@wp.pl

Piśmiennictwo

1. Tykarski A, Narkiewicz K, Gaciong Z i wsp. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2015 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce* 2015;1(1):1-70.
2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K i wsp. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013;31(7):1281-357.
3. The Heart Outcome Prevention Evaluation Study Investigators. Effect of angiotensin-converting enzyme, ramipril on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2000;342:145-53.
4. HOPE/HOPE-TOO Study Investigators. Long-term effects of ramipril on cardiovascular events and on diabetes: results of the HOPE study extension. *Circulation.* 2005;112(9):1339-46.
5. The ONTARGET Investigators: Yusuf S, Teo KK, Pogue J i wsp. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med.* 2008;358:1547-59.
6. Weidmann P. Metabolic profile of indapamide sustained-release in patients with hypertension: data from three randomised double-blind studies. *Drug Saf.* 2001;24(15):1155-65.
7. Harrower AD, McFarlane G. Antihypertensive therapy in diabetic patients. The use of indapamide. *Am J Med.* 1988;84(1B):89-91.
8. Kasiske BL, Ma JZ, Kalil RS, Louis TA. Effects of antihypertensive therapy on serum lipids. *Ann Intern Med.* 1995;122(2):133-41.
9. Meyer-Sabellek W, Gotzen R, Heitz J i wsp. Serum lipoprotein levels during long-term treatment of hypertension with indapamide. *Hypertension* 1985;7(6 Pt 2):II170-4.
10. Osei K, Holland G, Falko JM. Indapamide. Effects on apoprotein, lipoprotein, and glucoregulation in ambulatory diabetic patients. *Arch Intern Med.* 1986; 146(10):1973-7.
11. Schini VB, Dewey J, Vanhoutte PM. Effects of indapamide on endothelium-dependent relaxations in isolated canine femoral arteries. *Am J Cardiol* 1990;65(17):6H-10H.
12. Tamura A, Sato T, Fujii T. Antioxidant activity of indapamide and its metabolite. *Chem Pharm Bull.* (Tokyo) 1990;38(1):255-7.
13. Marre M, Puig JG, Kokot F i wsp. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR Study. *J Hypertens.* 2004;22(8):1613-22.
14. Mogensen CE, Viberti G, Halimi S i wsp. Preterax in Albuminuria Regression (PREMIER) Study Group. Effect of low-dose perindopril/indapamide on albuminuria in diabetes: preterax in albuminuria regression: PREMIER. *Hypertension.* 2003;41(5):1063-71.