

JOURNAL FÜR HYPERTONIE

DIENSTL F, HOFFMANN H, HOFFMANN W

*Einfluß von Ramipril auf die Nierenfunktion von Patienten mit
Diabetes mellitus und Hypertonie*

*Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension 1998;
2 (1), 20-26*

Homepage:

www.kup.at/hypertonie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

ZEITSCHRIFT FÜR HOCHDRUCKERKRANKUNGEN

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Hypertonie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Hypertonie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Hypertonie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

EINFLUSS VON RAMIPRIL AUF DIE NIERENFUNKTION VON PATIENTEN MIT DIABETES MELLITUS UND HYPERTONIE

ZUSAMMENFASSUNG

120 Patienten mit milder Hypertonie (oder Grenzwert-Hypertonie) und Diabetes mellitus wurden über einen Zeitraum von 12 Monaten ambulant behandelt. Sie erhielten 2,5 mg Ramipril (Tritace®) einmal täglich, bei Bedarf wurde nach 4 Wochen die Dosis auf 5 mg täglich angehoben bzw. nach 8 Wochen zusätzlich 5 mg Felodipin (Munobal®) verabreicht. Kontrolluntersuchungen wurden nach 1, 3, 6, 9 und 12 Monaten durchgeführt.

In die Auswertung der Wirksamkeits-Variablen wurden 104 Patienten aufgenommen (54 Männer und 50 Frauen). Das Alter betrug im Median 64 Jahre (29–81 Jahre), der body-mass Index war im Median 26,7. Zu Studienbeginn bestand bei 12 Patienten eine Grenzwert-Hypertonie (RR diastolisch 90–94 mm Hg), bei 87 eine milde (RR diastolisch 95–104 mm Hg) und bei 5 eine mittelschwere Hypertonie (RR diastolisch > 104 mm Hg). 11 Patienten hatten einen insulinabhängigen (Typ-I-) Diabetes, ein nicht-insulinabhängiger (Typ-II-) Diabetes lag bei 93 Patienten vor.

39 Patienten waren mit der Dosis von 2,5 mg Tritace täglich gut eingestellt, bei 50 war eine Dosiserhöhung auf 5 mg notwendig, und 15 Patienten benötigten eine Kombination mit Munobal. Zum Ende der Studie (im Median nach 368 Tagen) war bei 67 Patienten der diastolische Blutdruck unter 90 mm Hg, bei 34 bestand eine Grenzwert-Hypertonie und bei 3 noch eine milde Hypertonie. Die Einstellung der Hypertonie wurde

vom Prüfer bei 80 Patienten als „sehr gut“, bei 13 als „gut“, bei 8 als „befriedigend“, und bei 2 als „genügend“ eingestuft. Nüchternblutzucker, HbA_{1c} und Glukosurie verbesserten sich signifikant. Der Serumkreatininspiegel nahm gering, aber signifikant ab. Während bei Studienbeginn bei 38 % der Patienten eine Mikroalbuminurie bestand, waren es nach 12 Monaten nur mehr 17 %.

Unerwünschte Ereignisse traten bei 9 Patienten (7,5 %) auf, 3 davon hatten mehr als ein unerwünschtes Ereignis: Husten (5), Orthostase (2), Nausea (1), Flush (1), Cephalaea (1); bei 2 Patienten wurde Tritace abgesetzt. Sie berichteten über Vertigo (1) bzw. Dyspnoe (1). Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden bei 4 Patienten beobachtet. In allen Fällen handelte es sich um eine Krankenhausaufnahme, ein kausaler Zusammenhang mit der Prüfmedikation wurde in keinem Fall hergestellt.

EINLEITUNG

Diabetes mellitus und Hypertonie sind zwei der häufigsten Krankheiten in den industrialisierten Ländern, deren Inzidenz mit zunehmendem Alter steigt. Sowohl bei Typ-I- als auch bei Typ-II-Diabetikern liegt häufiger eine Hypertonie vor, als in einem nicht-diabetischen Vergleichskollektiv [1, 2]. Während bereits seit längerer Zeit ein höheres Atheroskleroserisiko der Diabetespatienten bekannt war, hat sich als wesentliche Ursache der Mortalität die durch die Hypertonie akzentuierte diabetische Nephropathie herausgestellt. Als

erstes Zeichen der Nephropathie wurde die Mikroalbuminurie identifiziert [3, 4], die als verlässlicher Indikator der manifesten Proteinurie und der Frühmortalität von Diabetikern gesichert werden konnte [5, 6]. Ein Zusammenhang zwischen Insulinresistenz, Hypertonie und Mikroalbuminurie wurde bei Typ-II-Diabetikern festgestellt [7]. Während bei Typ-I-Diabetikern die Mikroalbuminurie gewöhnlich der Hypertonie vorangeht, kann dies bei Typ-II-Diabetikern umgekehrt sein, wobei auch bei diesen Patienten die Nephropathie den Hypertonus weiter ungünstig beeinflusst [8]. Das Fortschreiten der diabetischen Nephropathie kann durch suffiziente Blutdrucksenkung zumindest verzögert werden [9].

Mikroalbuminurie tritt als früher Marker einer intrarenalen Gefäßdysfunktion jedoch auch beim nicht-diabetischen Patienten mit essentieller Hypertonie auf [10]. Eine antihypertensive Therapie mit Diuretika und/oder β -Blockern kann gerade bei solchen Patienten einen latenten Diabetes pathologisch manifestieren [11], weshalb diese Substanzklassen bei Patienten mit einem einschlägigen Risiko vermieden werden sollten. Moderne Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer besitzen das Potential, selbst unabhängig von einer Blutdrucksenkung die Proteinurie zu vermindern [12, 13] und sind daher bei diesen Patienten Mittel der ersten Wahl [8].

Ramipril, ein potenter ACE-Hemmer hat sich bei einem Kollektiv von 16 Patienten mit Typ-I-Diabetes ohne Hypertonie nach 6-wöchiger Behandlung mit Dosen von 5 mg oder 1,25 mg

täglich hinsichtlich einer Reduktion der Mikroalbuminurie als wirksam erwiesen [14]. Ramipril ist indiziert zur Behandlung der essentiellen Hypertonie, der Herzinsuffizienz und in der Post-Myokardinfarktphase. Die internationale unabhängige und doppel-blind durchgeführte AIRE-Studie hat gezeigt, daß Ramipril gegenüber Plazebo eine Mortalitätssenkung von 27 % bei Patienten nach Myokardinfarkt mit – zum Teil passagerer – Herzinsuffizienz bewirkt [15].

Ziel der vorliegenden Studie war, Blutdruck- und Diabeteseinstellung, sowie den Verlauf der Nierenfunktionsparameter bei Patienten mit Hypertonie und Diabetes mellitus zu verfolgen. Die Patienten wurden ein Jahr lang mit Ramipril (Tritace®) als Monotherapie oder in Kombination mit dem Ca-Antagonisten Felodipin (Munobal®) behandelt.

PATIENTEN UND METHODEN

Die Studie wurde an 23 Zentren in Westösterreich zwischen 1992 und 1994 durchgeführt. Die Indikation für die Behandlung mit Tritace war das Bestehen einer milden oder Grenzwert-Hypertonie und eines Diabetes mellitus, wobei sowohl Typ-I- als auch Typ-II-Diabetiker teilnehmen konnten. 120 Patienten beiderlei Geschlechts wurden eingeschlossen, der Beobachtungszeitraum betrug 12 Monate.

Die Behandlung der Hypertonie wurde in einer Dosis von 2,5 mg Tritace einmal täglich begonnen. Non-Responder erhielten nach 4 Wochen eine Dosis von 5 mg

einmal täglich. Wenn diese Dosis nicht zu einer ausreichenden Blutdrucksenkung führte, so sollte eine Kombinationsbehandlung mit einmal täglich 5 mg Munobal begonnen werden.

Der Blutdruck wurde im Sitzen nach 3 Minuten Ruhe mit einem Quecksilber-Sphygmomanometer immer am selben Arm gemessen. Als diastolischer Blutdruck wurde das völlige Verschwinden der Phase V des Korotkoff'schen Geräusches definiert. Da die Studie lange vor der Publikation der WHO-Richtlinien von 1993 [16] begann, wurden die in die neue Richtlinie integrierten systolischen Blutdruckwerte nicht berücksichtigt, sondern als „normotensiv“ ein Blutdruck von < 90 mm Hg diastolisch definiert, eine „Grenzwert“-Hypertonie wurde bei einem diastolischen Blutdruck zwischen 90–94 mm Hg, eine „milde“ Hypertonie bei einem Blutdruck zwischen 95–104 mm Hg und eine „mittelschwere“ Hypertonie bei einem diastolischen Blutdruck über 104 mm Hg festgestellt. Die Herzfrequenz wurde über eine Minute gezählt.

Kontrolluntersuchungen sollten zumindest nach 1, 3, 6, 9 und 12 Monaten durchgeführt werden. In Rahmen der Auswertung wurde eine Abweichung von ± 1 Monat vom vorgegebenen Termin toleriert, bei der ersten Kontrolluntersuchung eine Abweichung um ± 2 Wochen. Wurde ein Patient während der Studie zusätzlich mit einem anderen Antihypertensivum behandelt, so wurde er von der Auswertung ausgeschlossen. Bei allen Untersuchungen sollten Blutdruck, Herzfrequenz und Körpergewicht, sowie Blutzucker, Glukosurie, Serumkreatinin,

Proteinurie und Mikroalbuminurie dokumentiert werden. Zu Beginn, nach 6 und nach 12 Monaten sollte außerdem das Glykohämoglobin (Hb_{A1c}) bestimmt werden. Hämoglobin, Leukozyten, SGPT und Serumkalium sollten bei Beginn und nach 12 Monaten bestimmt werden. Glukosurie und Proteinurie wurden mittels des Combur® Tests gemessen, die Mikroalbuminurie mit dem Micral® Test. Die Testkits wurden den Untersuchern von der Hoechst Austria AG zur Verfügung gestellt. Bei Studienende wurde durch den Prüfer die Einstellung der Hypertonie und des Diabetes nach einem im Dokumentationsbogen vorgegebenen Score bewertet.

Unerwünschte Ereignisse, die spontan vom Patienten berichtet oder vom Prüfer beobachtet wurden, waren nach den Standard Operating Procedures der Hoechst AG auf einem Formblatt zu dokumentieren. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (z. B. Krankenhausaufenthalt) wurden unverzüglich per Telefon oder Telefax dem Verantwortlichen für Arzneimittelsicherheit der Hoechst Austria AG gemeldet.

Im Rahmen der Auswertung wurden ausschließlich deskriptive Methoden verwendet. Laborvariable wurden anhand der Normwerte klassifiziert, außerdem wurden vordefinierte Abweichungen vom Ausgangswert erhoben. Veränderungen der Laborwerte wurden mittels des gepaarten Wilcoxon-Tests bzw. des McNemar oder Stuart-Maxwell Tests beschrieben.

Tabelle 1: Laborparameter zu Beginn und Ende der Studie (gepaarte Werte: Mediane, Minima und Maxima, gepaarter Wilcoxon Test)

Parameter	Beginn	12 Monate	p-Wert
Nüchternblutzucker (n = 88)	145 mg/dl (63–284)	118 mg/dl (72–239)	< 0,001
Postprandialer Blutzucker (n = 30)	215 mg/dl (124–292)	163,5 mg/dl (94–275)	< 0,001
Hämoglobin _{A1c} (n = 92)	8,0 % (5,6–10)	7,0 % (4,0–9,0)	< 0,001
Serum Kreatinin (n = 102)	1,0 mg/dl (0,5–3,1)	0,9 mg/dl (0,45–1,4)	< 0,001

ERGEBNISSE

Insgesamt wurden 120 Patienten in die Studie eingeschlossen. Die 59 Männer und 61 Frauen hatten ein Alter zwischen 18 und 81 Jahren (Median: 64 Jahre). Der body mass Index betrug zwischen 18,7 und 36,6 (Median: 26,5). Bei 14 Patienten bestand ein Typ-I-Diabetes und bei 106 ein Typ-II-Diabetes. In die Auswertung der Wirksamkeits-Variablen konnten lediglich 104 Patienten aufgenommen werden, da bei 16 keine sinnvolle Auswertung von Blutdruck, Diabeteseinstellung und Nierenfunktion möglich war. Alle verfügbaren Daten zur Arzneimittelsicherheit wurden auch von den nicht-auswertbaren Patienten berichtet.

Insgesamt waren 54 Männer und 50 Frauen auswertbar. Das Alter betrug im Median 64 Jahre (29–81 Jahre), der body-mass Index war im Median 26,7. Zu Studienbeginn bestand bei 12 der 104 auswertbaren Patienten eine Grenzwert-Hypertonie, bei 87 eine milde und bei 5 eine mittelschwere Hypertonie.

Lediglich 11 Patienten hatten einen insulinabhängigen (Typ-I-) Diabetes. Ein nicht-insulinabhängiger (Typ-II-) Diabetes lag bei 93 Patienten vor. 12 Patienten wurden nur mit Diät behandelt, 52 erhielten Sulfonylharnstoffe, 12 Acarbose und 6 Biguanide. Kombinationen von mehreren oralen Antidiabetika wurden bei 11 Patienten verabreicht.

Im Micral Test wurde bei 35% der Patienten eine Mikroalbuminurie von mindestens 20 mg/l angezeigt.

Die Behandlungsdauer betrug bei den auswertbaren Patienten im Median 368 Tage. 39 Patienten waren mit der Dosis von 2,5 mg Tritace täglich gut eingestellt, bei 50 war eine Dosiserhöhung auf 5 mg notwendig und nur 15 Patienten benötigten eine Kombination mit Munobal.

Im Verlauf der Studie kam es zu einer signifikanten Reduktion des Körpergewichts um im Median 1 kg, der body mass Index sank im Median von 26,5 auf 26,0.

Zum Ende des Beobachtungszeitraums waren 67 Patienten normotensiv, bei 34 bestand eine

Grenzwert-Hypertonie und bei 3 eine milde Hypertonie (Abb. 1). Die Einstellung der Hypertonie wurde vom Prüfer bei 80 Patienten als „sehr gut“, bei 13 als „gut“, bei 8 als „befriedigend“, und bei 2 als „genügend“ eingestuft.

Die Qualität der Diabetes-Einstellung verbesserte sich signifikant in allen Parametern (Tab. 1). Der Serumkreatininspiegel nahm gering, aber signifikant von 1,0 auf 0,9 mg/dl ab.

Bei Studienbeginn bestand bei 38 % der Patienten eine Mikroalbuminurie von mindestens 20 mg/l im Micral Test, nach 12 Monaten waren es nur mehr 17 % (Tab. 2).

Die Leukozyten-, Hämoglobin- und Kalium-Werte lagen bei allen Patienten zu Beginn und Ende der Beobachtung innerhalb der Normgrenzen. Bei je einem Patienten lag der SGPT-Wert vor und nach Therapie über der Norm, es bestand aber kein Krankheitswert.

Unerwünschte Ereignisse traten bei 9 Patienten (7,5 %) auf, wobei 3 Patienten mehr als ein unerwünschtes Ereignis hatten: Husten (5), Orthostase (2), Nausea (1), Flush (1), Cephalaea (1); bei 2 Patienten wurde Ramipril abgesetzt. Sie berichteten über Vertigo (1) bzw. Dyspnoe (1).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden bei 4 Patienten (3,33 %) beobachtet. In allen Fällen handelte es sich um eine Krankenhausaufnahme mit Operation: Herniotomie, Cholezystektomie, Thrombektomie (A. femoralis) und Laserkoagulation

einer Retinopathie. Ein kausaler Zusammenhang mit Tritace oder Munobal konnte in keinem Fall hergestellt werden.

DISKUSSION

Diese Studie zeigt deutlich, daß eine Behandlung mit 2,5 mg oder 5 mg Tritace als Monotherapie zur Behandlung der Hypertonie bei der überwiegenden Zahl der Diabetiker wirksam ist. Lediglich 15 Patienten benötigten die Kombination von Tritace und Munobal.

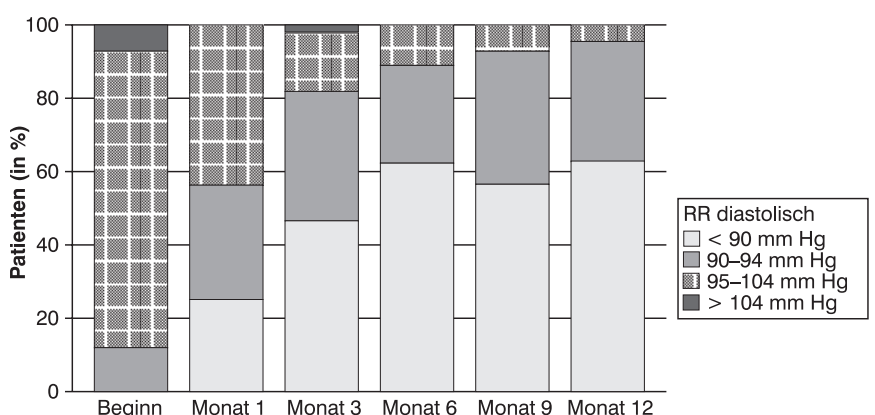
Die Einstellung des Diabetes (beurteilt anhand von HbA_{1c}, Nüchternblutzucker und Glukosurie) verbesserte sich im Verlauf der Studie deutlich. Dieser Umstand ist darauf zurückzuführen, daß die Patienten im Rahmen der Studie vom Prüfer eine intensive Betreuung erhielten, als dies im Routinebetrieb möglich ist. Es kann weiters geschlossen werden, daß die Prüfmedikation die Stoffwechsellage der Diabetiker nicht verschlechterte.

Ebenso wurde die Nierenfunktion positiv beeinflußt, was durch einen signifikanten Abfall des Serumkreatinins und der Eiweißausscheidung im Harn belegt wird. Voneinander unabhängig weisen beide Tests (Micral und Combur Test) auf einen Rückgang der (Mikro)-Albuminurie während des Verlaufs der Studie hin. Erklärt werden kann dies durch eine verbesserte Perfusion der Niere, die Tritace durch die Hemmung des Angiotensin- Converting Enzymes bewirkt, da die durch Angiotensin II vermittelte Vasokonstriktion des Vas efferens verhindert wird [17]. Neben

Tabelle 2: Mikroalbuminurie und Proteinurie zu Beginn und Ende der Studie (Micral® Test bzw. Combur® Test, gepaarte Werte, Stuart-Maxwell Test)

Mikroalbuminurie (Micral Test, n = 101)	Beginn n =	12 Monate n =	p-Wert
normal (≤ 10 mg/l)	63	84	< 0,01
20 mg/l	19	12	
50 mg/l	17	5	
100 mg/l	2	0	
Proteinurie (Combur Test, n = 103)			
normal (≤ 300 mg/l)	64	87	< 0,01
300 mg/l (= 30 mg/dl)	33	16	
1000 mg/l (= 100 mg/dl)	6	0	

Abbildung 1: Schweregrad der Hypertonie, klassifiziert anhand des diastolischen Blutdruckwertes bei 104 Patienten mit Hypertonie und Diabetes mellitus zu Beginn der Studie und während des einjährigen Beobachtungszeitraums (nicht alle Patienten erschienen zu jedem Kontrollzeitpunkt).



diesen hämodynamischen Veränderungen durch Senkung des glomerulären Kapillardrucks sind auch Verbesserungen struktureller Veränderungen (z. B. der Basalmembran), die durch Angiotensin II hervorgerufen werden, zu verzeichnen [18].

Die in dieser Studie bei einer größeren Anzahl von Diabetikern mit Hypertonie bestätigte Reduktion der Proteinurie ist besonders bei diesem Patientenkollektiv erwünscht, da hier die Mikroalbuminurie der erste prognostische Indikator für die Nephropathie ist, die schlußendlich

häufig zum dialysepflichtigen Nierenversagen führt.

Obwohl die Zahl der Typ-I-Diabetiker zu gering war, um einen statistischen Vergleich mit der Gruppe der Typ-II-Diabetiker zu erlauben, kann festgehalten werden, daß es im Ansprechmuster keine wesentlichen Unterschiede gab. Sowohl Tritace als auch Munobal wurden sehr gut vertragen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß Tritace allein oder in Kombination mit Munobal eine Therapie der ersten Wahl zur

Univ.-Prof. Dr. Franz Dienstl

Promotion Graz 1955. 1956–1964 Ausbildung für Innere Medizin und Kardiologie in Wien, II. Medizinische Klinik (Prof. Dr. K. Fellingner und Univ.-Prof. Dr. F. Kaindl). 1964 Oberarzt an der Med. Univ. Klinik Innsbruck. 1968 Habilitation in Innerer Medizin. 1973 Ernennung zum a.o. Prof. (Innere Medizin) und zum Leiter der Kardiologischen Intensivstation.

Korrespondenzadresse:

*Univ.-Prof. Dr. F. Dienstl
Medizinische Klinik der Universität Innsbruck
A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35*



Behandlung der Hypertonie bei Patienten mit Diabetes mellitus darstellt. Dies insbesondere, weil sich ein organprotektiver Effekt auf die Nieren zeigt.

Literatur

1. Dorman JS, Lapporte RE, Kullee LH, Cruickshanks KJ, Orchard TJ, Wagener DK, Becker DJ, Cavender DE, Drash AL. The Pittsburgh insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) morbidity and mortality study. *Diabetes* 1984; 33: 271–6.
2. Epstein M, Sowers JR. Diabetes mellitus and hypertension. *Hypertension* 1992; 19: 403–18.
3. Gall M-A, Rossing P, Skøtt P, Damsbo P, Vaag A, Bech K, Dejgaard A, Lauritzen M, Lauritzen E, Hougaard P, Beck-Nielsen H, Parving HH. Prevalence of micro- and macroalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and large vessel disease in European Type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1991; 34: 655–61.
4. Pedrinelli R, Giampietro O, Carmassi F, Melillo E, Dell'Omo G, Catapano G, Metteucci E, Talarico L, Morale M, De

Negri F, Di Bello V. Microalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hypertension. *Lancet* 1994; 344 II: 14–7.

5. Damsgaard EM, Frøland A, Jørgensen OD, Mogensen CE. Prognostic value of urinary albumin excretion rate and other risk factors in elderly diabetic patients and non-diabetic control subjects surviving the first 5 years after assessment. *Diabetologia* 1993; 36: 1030–6.
6. Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med* 1984; 310: 356–60.
7. Groop L, Ekstrand A, Forsblom C, Widén E, Groop P-H, Teppo A-M, Erikson J. Insulin resistance, hypertension and microalbuminuria in patients with Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1993; 36: 642–7.
8. Weidmann P, Boehlen LM, de Courten M. Effects of different antihypertensive drugs on human diabetic proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 582–4.
9. Hasslacher C, Borgholte G, Panradl U, Wahl P. Verbesserte Prognose von Typ-I- und Typ-II-Diabetikern mit Nephropathie. *Med Klin* 1990; 85: 643–6.

10. Mimran A, Ribstein J, DuCailar G. Is microalbuminuria a marker of early intra-renal vascular dysfunction in essential hypertension? *Hypertension* 1994; 23: 1018–21.

11. Bengtsson C, Blohmé G, Lapidus L, Lindquist O, Lundgren H, Nyttöm E, Petersen K, Sigurdsson JA. Do antihypertensive drugs precipitate diabetes? *BMJ* 1984; 289: 1495–7.

12. Ratzmann KP, Raskovic M, Schimke E. Einfluß einer blutdrucksenkenden Therapie mit Captopril auf die Exkretion tubulärer Marker bei Typ-I-Diabetikern mit Nephropathie. *Dtsch Med Wochenschr* 1994; 119: 796–800.

13. Rossing P, Hommel E, Smidt UM, Parving H-H. Reduction in albuminuria predicts a beneficial effect on diminishing the progression of human diabetic nephropathy during antihypertensive treatment. *Diabetologia* 1994; 37: 511–6.

14. Marre M, Hallab M, Billiard A, Lejeune JJ, Bled F, Girault A, Fressinaud P. Small doses of ramipril to reduce microalbuminuria in diabetic patients with incipient nephropathy independently of blood pressure changes. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 18 (Suppl 2): S165–S168.

15. AIRE-Study Investigators. *Lancet* 1993; 342: 821–8.

16. The Guidelines Subcommittee of the WHO/ISH Mild hypertension Liaison Committee: 1993 Guidelines for the management of mild hypertension. *Hypertension* 1993; 22: 392–403.

17. Crozier IG, Ikram H, Nicholis MG et al. Global and regional hemodynamic effects of Ramipril in congestive heart failure. *J Cardiovas Pharmacol* 1989; 14: 688–93.

18. Norman J, Badie-Dezfooly B, Nord EP, Kurtz I. EGF-induced mitogenesis by angiotensin II. *Am J Physiol* 1987; 253: F299–F309.

Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ **Bestellung kostenloses e-Journal-Abo**

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ **Bilddatenbank**

☒ **Artikeldatenbank**

☒ **Fallberichte**

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung