

© В.М.Ермоленко, Н.Н.Филатова, А.Ю.Николаев, 2011
УДК 577.175.852+577.175.532]:615.254.7

В.М. Ермоленко¹, Н.Н. Филатова¹, А.Ю. Николаев¹

ИНГИБИЦИЯ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ И НЕФРОПРОТЕКЦИЯ

V.M. Ermolenko, N.N. Filatova, A.Y. Nikolaev

INHIBITION OF RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM AND NEPHROPROTECTION

¹ Кафедра нефрологии и гемодиализа Российской медицинской академии последипломного образования, Москва, Россия

РЕФЕРАТ

В обзоре на основании анализа мультицентровых исследований обсуждаются механизмы нефро- и кардиопротекции ингибиторами ангиотензин I-превращающего фермента (ИАПФ) и блокаторами рецепторов ангиотензина (БРА), применение которых для лечения кардиологических больных и пациентов с диабетической и недиабетической нефропатиями постоянно увеличивается. Очерчены ситуации, при которых назначение блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) малоперспективно. У пожилых больных с высоким сердечно-сосудистым риском применение ИАПФ и БРА, особенно в сочетанном варианте, чревато развитием серьезных осложнений, включая ухудшение функции почек.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ингибиторы ангиотензин I-превращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина, нефро- и кардиопротекция, блокаторы РААС.

ABSTRACT

On the basis of analysis of main multicenter trials discusses the mechanisms of nephro- and cardioprotection of angiotensin I-converting enzyme (ACE) inhibitors and blockers receptors of angiotensin, whose use for treatment of cardiac patients and patients with diabetic and nondiabetic nephropathies is constantly increasing, but in some situations the appointment of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) blockers unpromising. In elderly patients with high cardiovascular risk use of ACE inhibitors and blockers receptors of angiotensin, especially in combined form, is associated with development of serious complications, including decrease renal function.

Keywords: chronic kidney disease, renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), angiotensin I-converting enzyme (ACE) inhibitors, blockers receptors of angiotensin, nephro- and cardioprotection, RAAS blockers.

Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в прогрессировании хронических нефропатий

В поддержании артериальной гипертензии (АГ) у нефрологических больных имеют значение степень гидратации, состояние симпатической нервной системы и многие другие факторы, однако ведущую роль играет повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), выявляющееся уже при начальной и умеренно выраженной ХПН [1]. По данным Н.Л. Лифшиц и И.М. Кутыриной [2], активность ренина плазмы у больных с хронической болезнью почек (ХБП) 3 стадии с АГ оказалась в 3,6 раза выше, чем у здоровых, а у диализных больных – выше в 4,6 раза [2]. Концентрация альдостерона в плазме была повышена соответственно в 3,3 и 5,2 раза, нарастая по мере ухудшения функции почек [3].

Локальные РААС вносят основной вклад в повреждение органов-мишеней – почек, сердца, со-

судов, ЦНС, в которых увеличенное содержание ангиотензина II (АнII) сопровождается дисфункцией эндотелия, оксидативным стрессом, выбросом цитокинов с перманентной воспалительной реакцией. Следствием этих сдвигов являются усугубление АГ, развитие атеросклероза, тромботических осложнений, повреждение кардиомиоцитов с возникновением хронической сердечной недостаточности (ХСН) и т.д., а избыточная стимуляция альдостероном минералокортикоидных рецепторов эндотелиальных и гладкомышечных клеток активирует эндотелиальную дисфункцию и вялотекущее воспаление сосудистой стенки, утяжеляя атеросклеротический процесс и органную патологию [4–9].

В клубочках АнII через изменение тонуса приводящей и отводящей артериол повышает фильтрационное давление в клубочковых капиллярах и нарушает интегративность фильтрационного барьера, уменьшая синтез отрицательно заряженных протеогликанов и ингибируя экспрессию нефрина, а в канальцах стимулирует эндоцитоз альбумина,

Ермоленко В.М. 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5, корп. 20; Тел.: (495) 945-49-01; E-mail: nephrology@mail.ru

который, с одной стороны, активирует локальную РААС, а с другой – индуцирует выброс хемокинов и провоспалительных цитокинов из клеток тубулярного эпителия, инициируя развитие интерстициального фиброза [10]. Стимулированный Ан II трансформирующий фактор роста β (ТФР- β) снижает активность лизосом тубулярных клеток, провоцируя микроальбуминурию (МАУ) [11], что даже при относительно невысоком АД увеличивает риск возникновения массивной протеинурии и в перспективе снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с необратимой утратой функции почек.

Последняя треть XX в. ознаменовалась появлением препаратов, влияющих на активность РААС. Первым их представителем был блокатор рецепторов ангиотензина II (БРА) саралазин, который вследствие пептидной природы можно было вводить только парентерально [12]. Непептидные БРА (лозартан) получили клиническое распространение с 1994 г. [13], а ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), разработанные в 1971 г., широко используются в клинике с 1978 г. [14, 15], и уже через несколько лет их применения появились первые публикации, касающиеся влияния ингибиции РААС на состояние почек и сердечно-сосудистой системы у больных с диабетическими и недиабетическими нефропатиями.

Нефропротективные свойства ингибиторов ангиотензин I-превращающего фермента

В 1985 г. Y. Taguma и соавт. [16] продемонстрировали, что каптоприл – первый апробированный в клинике ингибитор ангиотензин I-превращающего фермента (ИАПФ), сохраняющий свое значение и в настоящее время, в дозах, не влияющих на системное АД, способен вызвать ремиссию нефротического синдрома у азотемических больных с диабетической нефропатией. S. Björck и соавт. [17] показали, что у 13 больных диабетической нефропатией (ДН) с ХПН и АГ спустя 9 дней после назначения препарата почечный кровоток увеличился с 265 до 302 мл/мин, а фильтрационная фракция уменьшилась с 14,3 до 12,8%, хотя АД и СКФ за это время практически не изменились. Таким образом, было установлено, что ингибиция активности РААС оказывает благоприятный эффект на внутрипочечную гемодинамику независимо от влияния на системное АД.

По данным E. Lewis и соавт. [18], у больных СД 1 типа ($n=409$) с креатинином сыворотки $\geq 2,5$ мг/дл и альбуминурией > 500 мг/сут на фоне лечения каптоприлом в течение 3 лет риск удвоения креатинина в сравнении с плацебо снизился на 48%, а риск перевода больных на диализ или трансплан-

тацию почки, как и риск смерти, уменьшился на 50%; нефротическая протеинурия у некоторых пациентов снизилась до субклинических значений. Поскольку больные СД чаще всего умирают от сердечно-сосудистых осложнений (ССО), был сделан обоснованный вывод, что каптоприл обладает как нефро-, так и кардиопротективным эффектом. Имеются данные, что препарат способен снижать не только протеинурию, но и утечку белка в диализирующий раствор у больных ДН на перитонеальном диализе [19].

H. Parving и соавт. [20] и M. Ravid и соавт. [21] подтвердили стойкость нефропротективного эффекта каптоприла и других ИАПФ у больных диабетом 1 и 2 типа, а L. Ruilore и соавт. [22] продемонстрировали способность препаратов замедлять переход МАУ в стадию протеинурии.

МАУ наблюдается у 14–48% больных эссенциальной гипертензией (ЭГ) без поражения почек [23, 24] и прямо коррелирует с величиной АД, но чаще всего является индикатором поражения тубулогломерулярного аппарата почки. При ЭГ МАУ связывают с повышением гидростатического давления в клубочках и развитием в итоге структурных изменений, способствующих пассажу альбумина из плазмы крови в мочу [25]. У больных после односторонней нефрэктомии и у доноров почки МАУ ассоциирована с диастолическим АД (ДАД) и потреблением белка [26, 27], а при нефропатиях различного генеза отражает увеличение проницаемости гломерулярного фильтра. При гипертензивной нефропатии выявлена корреляция между МАУ и экскретируемыми с мочой биомаркерами – PAI-1, TGF- β , VEGF, коллагеном IV типа, отражающими усиление процессов фиброгенеза в почке. У больных, у которых на фоне приема ИАПФ удавалось поддерживать целевые значения АД, не развивалась или исчезала МАУ, не происходило прогрессирование нефропатии и гипертрофии миокарда [28]. В исследовании BENEDICT (The BErgamo NEphrologic DIabetes Complications Trial) у больных АГ лечение ИАПФ и снижение АД независимо предупреждали развитие МАУ [29]. В последние годы МАУ рассматривают в качестве интегрального маркера не только локально-почечной, но и системной дисфункции эндотелия, формирующейся на фоне увеличения массы тела, нарушения обмена мочевой кислоты, гипергомоцистеинемии, гиперпродукции асимметричного диметиларгинина.

Антипротеинурический эффект ИАПФ обусловлен снижением системного АД и давления в клубочковых капиллярах, способностью улучшать кровоснабжение почечного интерстиция, подавлять

продукцию воспалительных цитокинов, факторов транскрипции и фиброгенеза. По данным Т. Shinosaki и соавт. [30], лизиноприл способствует сохранению отрицательного заряда гломерулярной базальной мембраны и уменьшает степень повреждения подоцитов у животных с Th1-нефритом, а у больных IgA-нефропатией снижает в крови концентрацию bcl-2 – фактора, связанного с активацией апоптоза [31]. У 530 больных СД типа 1 с нормальным АД лизиноприл достоверно снижал альбуминурию [32]. Согласно Е. Mogelli и соавт. [33], эналаприл и другие ИАПФ влияют на свойства гломерулярной базальной мембраны, индуцируя в ней образование пор с небольшим диаметром, не проницаемых для плазменных белков. Аналогично влияют на протеинурию и БРА (валсартан), который повышает селективность протеинурии и уменьшает экскрецию трансферрина, оказывающего токсическое действие на эпителий проксимальных канальцев, провоцируя развитие интерстициального склероза [34].

МАУ и протеинурия не только ускоряют прогрессирование дисфункции почек, но и влияют на развитие сердечно-сосудистых осложнений у нефрологических больных.

В исследовании HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation) присутствие у больных с АГ МАУ вдвое увеличивало частоту ССО. Было рассчитано, что увеличение экскреции альбумина с мочой на каждые 0,4 мг/моль креатинина повышает частоту ССО на 5,9%, летальность – на 6,8%, число госпитализаций в связи с ХСН – на 10,6% [35]. Прогностически неблагоприятной была и сама почечная дисфункция. Последующий (post hoc) анализ показал, что даже умеренно выраженная почечная недостаточность почти в 2 раза повышала риск (11,4 против 6,6%) неблагоприятных первичных исходов (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт) по сравнению с больными без нарушения функции почек. За 4,5 года наблюдения риск летальных исходов оказался на 43% выше у больных с креатинином сыворотки от 1,4 до 2,3 мг%, чем у пациентов без почечной недостаточности. Рамиприл в субмаксимальных дозах улучшал прогноз у пациентов обеих групп [36], но в небольших дозах (1,25 мг/сут) не оказывал эффекта на сердечно-сосудистые и почечные исходы у 2443 больных СД типа 2, несмотря на некоторое снижение системного АД и альбуминурии [37]. Анализ результатов исследования REIN (Ramipril Efficacy in Nephropathy) позволил авторам сделать вывод, что рамиприл в максимальной степени (в 100%) предупреждает развитие ТПН у больных с изначально низкой СКФ, однако пол-

ноценная нефропротекция наблюдается только при раннем и продолжительном лечении [38].

Нефропротективные свойства БРА

Нефропротективные эффекты БРА при ДН прослежены в 4 исследованиях. В исследовании IRMA (Irbersartan Microalbuminuria) больным СД типа 2 с АГ назначали ирбесартан в дозе 150 или 300 мг/сут или стандартную (без блокаторов РААС) антигипертензивную терапию. В исследовании IDNT (Irbersartan Diabetic Nephropathy Trial) сравнивали эффекты ирбесартана, амлодипина и стандартной терапии у 1715 больных. Ирбесартан дозозависимо снижал у больных риск развития ДН и индуцировал переход МАУ в нормоальбуминурию, замедляя прогрессирование и вероятность смертельных исходов, причем АД у больных сравниваемых групп было примерно одинаковым, свидетельствуя, что эффекты ирбесартана опосредуются не только через коррекцию АД [39, 40]. У больных СД (n=16600) 3 мес лечение ирбесартаном на 15% уменьшило число пациентов с микроальбуминурией [41], а телмисартан при лечении аналогичного контингента предупреждал переход МАУ в стадию протеинурии [42].

В исследовании RENAAL (Reduction of Endpoints in non-insulin dependent diabetes with Angiotensin II Antagonist Losartan) у 1513 больных СД типа 2 лозартан в дозе 50–100 мг/сут в течение 52 нед в сравнении с плацебо снижал на 25% риск удвоения креатинина сыворотки и на 28% – риск развития терминальной уремии [43]. На замедление прогрессирования влияли не только степень снижения, но и величина остаточной протеинурии [44].

В менее масштабном (n=332) исследовании MARVAL (Microalbuminuria Reduction with Valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus) лечение валсартаном (80 мг/сут) в течение 24 нед снижало альбуминурию на 44% независимо от величины АД и только на 8% – в группе амлодипина. Соответственно нормоальбуминурия была достигнута у 29,9 и 14,5% больных [45]. В 2 крупнейших исследованиях LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension) и упоминавшемся RENAAL получены достоверные данные, что снижение альбуминурии на фоне длительного антигипертензивного лечения ассоциировано с уменьшением риска сердечно-сосудистой смертности, инфаркта и инсульта [46]. Одним из возможных механизмов кардиопротективного действия лозартана является его способность более чем в 2 раза по сравнению с атенололом снижать систолическое и пульсовое давление в аорте (соответственно на 40 и 28 мм рт ст.) за счет уменьшения отражен-

ной от периферии пульсовой волны, характеризующей ригидность (жесткость) артерий [47].

В нескольких недавно опубликованных исследованиях и мета-анализах проанализировано влияние блокаторов РААС на исходы недиабетических нефропатий.

Т. Jafar и соавт. [48] подытожили 11 исследований, в которых изучалось влияние коррекции АД с применением и без применения ИАПФ у 1860 больных с хроническими заболеваниями почек. Период наблюдения за пациентами равнялся в среднем 2,2 года. Максимальное замедление прогрессирования отмечали на фоне систолического АД (САД) от 110 до 129 мм рт ст. и протеинурии менее 2 г/сут. Прогрессирование ускорялось при САД < 110 мм рт ст. В исследовании AIPRI (The ACE Inhibition in Progressive Renal Insufficiency) у 583 больных беназеприл на 50% снижал частоту удвоения креатинина сыворотки и риск перевода пациентов на диализ [49]. В упоминавшемся исследовании REIN замедление снижения СКФ на фоне контролирования АД отмечено у 166 больных с нефротической протеинурией.

Ж. Casas и соавт. [50] провели мета-анализ 127 исследований, включавших больных с диабетической и недиабетической нефропатиями. ИАПФ и БРА оказались несколько более potentными в снижении риска удвоения креатинина и достижения терминальной уремии, чем другие антигипертензивные препараты, однако они оказывали более выраженный гипотензивный эффект, чем, вероятно, объясняется это различие. Эффективность ИАПФ и БРА у больных с недиабетической нефропатией оказалась практически одинаковой.

В исследовании, спонсированном фирмой «Novartis» и Народной Освободительной Армии КНР, у больных с диабетической и недиабетической нефропатиями с умеренным повышением креатинина сыворотки (от 3,1 до 5,0 мг/дл) лечение в течение 3,5 лет беназеприлом (20 мг/сут) или лозартаном 100 мг/сут снижало по сравнению с плацебо риск удвоения креатинина сыворотки на 51% и на 53% – риск развития терминальной уремии. У больных СД блокаторы РААС не вызывали дополнительные нефропротективные эффекты, кроме обусловленных контролем АД. Нефропротективные эффекты ИАПФ и БРА усиливались при их совместном применении [51].

Сочетанная блокада РААС

По данным Ф. Catarano и соавт. [52], проанализировавших 13 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с охватом 425 больных первичным гломерулонефритом, установлено, что

снижение протеинурии было наиболее значительным на фоне комбинированной терапии (КОТ) ИАПФ и БРА по сравнению с монотерапией только ИАПФ. ИАПФ в небольших дозах в меньшей степени снижали протеинурию, чем КОТ [53], однако при назначении ингибиторов в максимальных дозах это различие нивелировалось [54].

Р. Kunz и соавт. [55] провели мета-анализ 49 РКИ, посвященных применению блокаторов РААС у больных с нефропатиями, и установили, что на фоне сочетанного лечения ИАПФ и БРА протеинурия была на 25% ниже, чем при терапии БРА и на 22% – при использовании ИАПФ. Последние замедляли снижение СКФ и у больных с невысокой протеинурией. При гипертензивном нефросклерозе, протекающем со следовым количеством белка в моче, ИАПФ значительно предупреждали прогрессирование нефропатии, чем амлодипин [56].

О преимуществах КОТ в плане снижения АД, концентрации альдостерона в сыворотке, протеинурии с уменьшением экскреции ТФР-β1 и, в конечном итоге, замедления прогрессирования ДН свидетельствуют данные Ж. Matos и соавт. [57] и К. Rossing и соавт. [58], однако не выявлено различий в антигипертензивном эффекте кандесартана в дозе 10 мг/сут и лизиноприла (20 мг/сут) или только лизиноприла в дозе 40 мг/сут [59].

В недавно завершившемся исследовании ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease – Preferax and Diamicon MR Controlled Evaluation) сочетанное применение у больных диабетом типа 2 (n=11 140) диабетона МВ и нолипрела форте (периндоприл 2 мг + индапамид 0,6–1,2 мг/сут), обеспечивших строгий контроль гликемии и АД, развитие и прогрессирование ДН замедлились на 33%, риск общей и сердечно-сосудистой смертности уменьшился на 18% и 24% [60].

В исследовании COOPERATE (Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease) N. Nakaо и соавт. [61] 263 больным с недиабетической нефропатией назначали или лозартан (100 мг/сут), или трандолаприл (3 мг/сут), или одновременно оба препарата. КОТ в сравнении с монотерапией блокаторами РААС в большей степени замедляла прогрессирование, не вызывая серьезных побочных реакций.

Анализ приведенных исследований убедительно свидетельствует, что блокаторы РААС как в виде монотерапии, так и при совместном применении, независимыми механизмами снижают системное АД и экскрецию белка с мочой, замедляя прогрессирование нефропатий, отдаляя перевод

больных на заместительную почечную терапию и предупреждая летальные осложнения. Сочетанная терапия ИАПФ и БРА во многих случаях оказывалась более эффективной, чем монотерапия, особенно в небольших дозах.

Кардиопротективные свойства блокаторов РААС

Кардиопротективные свойства блокаторов РААС изучены в ряде широкомасштабных РКИ.

В исследовании EUROPA первичными конечными точками у 12 000 больных со стабильной стенокардией являлись сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда или остановка сердца. На фоне длительного (4,2 года) лечения периндоприлом (8 мг/сут) риск достижения конечной точки снизился на 20% по сравнению с плацебо, в крови уменьшился уровень фактора Виллебранда, свидетельствуя об улучшении эндотелиальной функции, повысилась экспрессия эндотелиальной NO-синтазы и отмечалось подавление апоптоза [62, 63].

В исследовании MICRO-HOPE изучали влияние рамиприла (n=1808) на первичные (инфаркт миокарда, инсульт, смерть) и вторичные (госпитализация в связи с нестабильной стенокардией, сердечной недостаточностью, коронарной реваскуляризацией и развитием ДН) исходы в сравнении с плацебо (n=1756). На фоне приема рамиприла риск смертельных исходов снизился на 24%, реваскуляризации – на 17% и ДН – на 24%. Эффекты рамиприла были отчетливее у пациентов с исходной более выраженной сердечно-сосудистой патологией [64]. Наряду с замедлением атеросклеротического поражения органов [62], ИАПФ тормозят и атеросклероз сонных и мозговых артерий [65], хотя в такой же степени предупреждать утолщение интимы-медиа сонных артерий способны и блокаторы кальциевых каналов (исследования MIDAS, VHAS, ELSA) [66–68].

ХСН встречается в 5% в общей популяции и у 37% больных, поступающих на лечение гемодиализом [69]. Лечение ИАПФ и БРА снижает летальность больных с ХСН [70], что в отношении ИАПФ закреплено в иностранных и отечественных рекомендациях [71, 72], однако мнение об эффективности БРА и КОТ не столь единодушно.

По данным V. Lee и соавт. [73], обработавших результаты 7 РКИ, у больных с ХСН КОТ на 23% уменьшала частоту госпитализаций, но не влияла на летальность. В исследовании VALIANT (The Valsartan In Acute Myocardial Infarction) больным в первые 10 дней инфаркта миокарда назначали каптоприл или каптоприл и валсартан. При дальней-

шем наблюдении и в последующие 2 года различий в частоте как первичных исходов (летальность от любых причин), так и вторичных исходов (ССО) между группами не выявлено. На фоне КОТ у больных чаще возникали эпизоды гипотензии и развивалась дисфункция почек, вплоть до острой почечной недостаточности [74]. Вместе с тем, в 2 недавно опубликованных мета-анализах продемонстрированы преимущества КОТ в сравнении с монотерапией ИАПФ или БРА у больных АГ [75, 76].

Помимо нефро- и кардиопротективных свойств ИАПФ и БРА, новым поколениям этих препаратов свойственны нетрадиционные механизмы воздействия на патологический процесс, расширяющие показания к их применению.

Плейотропные эффекты блокаторов РААС

V. Esteban и соавт. [77] в эксперименте показали, что у спонтанно-гипертензивных крыс лечение в течение 48 нед ингибиторами АПФ и БРА не только снижает протеинурию, но и уменьшает в ткани почек число провоспалительных клеток и активацию нуклеарного фактора KB (NF-κB) и экспрессию соответствующих генов, ослабляя процессы воспаления в почечной ткани. Валсартан, как и прямой ингибитор секреции ренина алискирен, способен эффективно предупреждать рецидивы фибрилляции предсердий у больных АГ и другими заболеваниями сердца и сосудов [78, 79], улучшать сексуальную функцию [80, 81], подавлять АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов [82], снижать в крови больных уровень высокочувствительного С-реактивного белка [83], являющегося маркером воспалительного процесса. У мышей с ожирением, вследствие потребления рациона с высоким содержанием жира, валсартан улучшал толерантность к глюкозе, снижал уровень инсулина в сыворотке, уменьшал воспалительные изменения в головке поджелудочной железы и ее инфильтрацию макрофагами, редуцировал в сыворотке содержание провоспалительных цитокинов [84]. Нефропротективная активность лозартана отмечена при интерстициальном нефрите у больной с метилмалоновой ацидемией [85], а ИАПФ тормозили снижение СКФ у больных с болезнью накопления гликогена типа 1 [86] и уменьшали в сочетании с БРА протеинурию у больных волчаночным нефритом [87]. Независимо от блокады АТ1-рецепторов кандесартан обладает выраженной антиоксидантной активностью, что усиливает его нефропротективные свойства [88].

В исследовании VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation) с участием 15313 больных с АГ было продемонстрировано

но, что валсартан снижает риск развития диабета [89] и профилактирует развитие инсульта вне зависимости от достижения целевого АД [90]. В исследовании SCOPE (n=4964) кандесартан снижал риск нефатального инсульта на 27,8% и общего количества инсультов – на 23,6% [91], а назначение препарата в остром периоде инсульта уменьшало смертность больных до 2,9% против 7,2% в случае недельной отсрочки [92]. Аналогичным образом влияют на эндотелиальную функцию, нарушенную при АГ, и другие сартаны. По данным E. Bragulant и соавт. [93], лечение ирберсартаном сопровождается улучшением эндотелий-зависимой вазодилатации и снижением в сыворотке эндотелина.

ИАПФ, содержащие сульфгидрильную группу, в том числе зофеноприл, улучшают эндотелиальную функцию. Еще в 1990 г. T. Mak и соавт. [94] на культуре эндотелиальных клеток показали, что зофеноприл способен связывать до 65% свободных радикалов кислорода, инактивирующих NO и вызывающих дисфункцию эндотелия. По данным A. Pasin и соавт. [95], у больных с умеренной АГ препарат достоверно снижал содержание в крови продуктов перекисного окисления и молекул адгезии. Уменьшалась и продукция эндотелина-1 [96]. БРА, наряду со статинами, показаны и при инфекционной патологии, так как снижают летальность в первые 30 дней у госпитализированных больных с сепсисом [97], однако ИАПФ и БРА оказались не в состоянии уменьшить риск госпитализаций у пациентов с внебольничной пневмонией [98].

Таким образом, круг заболеваний, в связи с которыми теоретически и практически показано применение ИАПФ и БРА, необычайно широк. Вместе с тем, результаты применения блокаторов РААС не являются однозначно положительными, и далеко не во всех случаях блокаторы РААС превосходят другие антигипертензивные препараты.

Альтернативные нефропротекторы

Еще в 1988 г. U. Nau и соавт. [99] не наблюдали эффекта от лечения каптоприлом в течение 6 мес у 10 больных ДН. К концу периода наблюдения протеинурия у пациентов повысилась с 3,7 до 5,4 г/сут, креатинин сыворотки возрос с 248 до 283 мкмоль, хотя HbA1c снизился с 8,3 до 7,3%. В упоминавшемся исследовании VALUE из общего числа 15245 участников старше 50 лет в течение 4,2 года наблюдения 1450 достигли конечной точки (фатальный и нефатальный инфаркт миокарда, внезапная смерть, сердечная недостаточность и т.д.), в том числе 810 больных, лечившихся валсартаном и 789 пациентов, получавших амлодипин (соответ-

ственно 10,6 и 10,3%). У последних АД было несколько ниже, чем объясняется различие в частоте конечных точек [100]. Авторы подчеркивают значение контролирования АГ в предупреждении ССО, а антигипертензивный потенциал валсартана был убедительно продемонстрирован в исследовании PREVIEWS. У 3194 больных после добавления к стандартному антигипертензивному лечению на 90 дней валсартана АД снизилось с 154,4/91,3 до 139,0/82,6 мм рт ст. [101]. Согласно результатам исследования PEACE (Prevention of Events with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition), у больных со стабильной стенокардией трандолаприл (4 мг/сут) в сравнении с плацебо уменьшал общую летальность и замедлял прогрессирование при СКФ < 60 мл/мин, но не у пациентов с нормальной функцией почек [102].

У больных СД типа 2 назначение цилазаприла или амлодипина одинаково замедляло падение СКФ как у пациентов с нормо-, так и МАУ [103]. По P. Zucchelli и соавт. [104], нифедипин пролонгированного действия и каптоприл оказывали одинаковый тормозящий эффект на снижение СКФ у больных с начальной ХПН (концентрация креатинина в сыворотке 2,9 и 3,0 мг/дл, протеинурия 1,66 и 1,90 г/сут).

Обоснованность сомнений в отношении особых нефропротективных свойств блокаторов РААС усугубилась после опубликования результатов исследования ALLHAT (The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), в котором не выявлено преимуществ ИАПФ и БРА в предупреждении ССО у больных с ХБП по сравнению с другими классами антигипертензивных препаратов [105, 106]. Более того, на фоне лечения лизиноприлом ТПН у больных ДН развивалась чаще, чем при применении хлорталидона (у 25 из 1563 против 26 из 2755), а по данным S. Suissa и соавт. [107], у больных ДН старше 66 лет после 3 лет лечения блокаторами РААС частота ТПН увеличилась в 4,2 раза. Согласно T. Jafar и соавт. [48] и M. Kent и соавт. [108], среди больных с недиабетической нефропатией (n=1865) не отмечено ИАПФ-индуцированной нефропротекции при протеинурии <0,5 г/сут.

У 2954 больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями или СД лечение телмисартаном в дозе 80 мг/сут в течение 56 мес значимо не влияло на почечные исходы по сравнению с плацебо (n=2972) – удвоение креатинина сыворотки (56 против 36) или необходимость диализа (7 против 10). Телмисартан предупреждал появление МАУ у большего числа больных, однако у получавших БРА СКФ снижалась более быстрыми темпами

(3,2 против 0,26 мл/мин/1,73 м²) [109]. При некоторых обстоятельствах снижение СКФ на фоне блокады РААС нередко приобретает необратимый характер. У 7 пожилых (72,3 года) больных, длительно (25,8 мес) лечившихся ИАПФ или БРА, после рентгеноконтрастного исследования СКФ снизилась с 45,5 до 16,6 мл/мин, и 1 пациенту потребовался диализ. У 2 больных в дальнейшем развилась ТПН, а у остальных 5 – СКФ в течение 19,4 мес наблюдения увеличилась до 41,0 мл/мин [110]. Авторы поддерживают рекомендации об отмене ингибиторов РААС у больных с планируемым рентгеноконтрастным исследованием.

К. Griffin и А. Vidani [111] отрицают наличие у ИАПФ и БРА особых ренопротективных свойств, считая что РКИ часто проводились в течение непродолжительного времени, на относительно молодом контингенте с применением небольших доз ИАПФ, а оценка эффективности производилась по суррогатным конечным точкам, тогда как основное нефропротективное действие ИАПФ и БРА связано с их антигипертензивным эффектом. Аналогичных взглядов придерживаются F. Turnbull [112], T. Jafar и соавт. [113], I. Giatras и соавт. [114], G. Strippoli и соавт. [115].

Обобщив результаты нескольких репрезентативных исследований по нефропротекции, R. Nauges и соавт. [116] пришли к выводу, что у больных с медленно прогрессирующей ХБП и протеинурией <0,5 г/сут нефропротективный эффект от ИАПФ и БРА в противоположность нефропатиям, протекающим с массивной протеинурией, незначителен. С учетом возможных осложнений от блокаторов РААС таким больным показана терапия другими антигипертензивными препаратами, но с условием достижения целевых значений АД.

J. Staessen и J. Wang [117] провели мета-анализ 27 исследований (n=136124) и пришли к заключению, что нефропротективные свойства ИАПФ, как и других препаратов, обусловлены способностью снижать АД. Какими-либо дополнительными нефропротективными качествами ИАПФ и БРА не обладают. Ch. Phillips и соавт. [118] провели мета-анализ 4 крупных (более 500 участников) исследований с участием 17337 больных с ХСН и ОИМ с левожелудочковой недостаточностью при сроках наблюдения более 25 мес. 50% больных лечились ИАПФ, а у остальных – применяли КОТ. По сравнению с монотерапией у пациентов на КОТ чаще приходилось прерывать лечение (11,5% против 9%) из-за побочных реакций (гипотензия, гиперкалиемия), а также чаще отмечалось повышение (на 0,5 мг/дл) или удвоение концентрации креатинина в сыворотке.

Опасности комбинированного применения блокаторов РААС

Опасности КОТ наиболее ярко выявились в опубликованных в 2008 г. результатах исследования ONTARGET (The Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) [109], которое проводилось в течение 2001–2007 гг. с охватом 25620 больных в возрасте ≥ 55 лет, страдающих атеросклеротическим поражением сосудов с органными поражениями. У 38% была ДН и у 6000 пациентов – расчетная СКФ (MDRD формула) была менее 60 мл/мин. Включенным в исследование на 56 мес назначали или рамиприл (n=8576) в дозе 10 мг/сут, или телмисартан (n=8542) 80 мг/сут, или оба препарата (n=8502). Первичными конечными точками были необходимость в диализе, удвоение креатинина сыворотки или смерть.

Не выявлено различий в летальности по группам, однако у 29% пациентов на КОТ пришлось прервать лечение из-за различных осложнений, в первую очередь, гипотензии по сравнению с 23% на монотерапии. Процент гипотензивных эпизодов составлял для рамиприла 1,7%, телмисартана – 2,6%, КОТ – 4,8% [119]. Цифры АД у больных, получавших телмисартан и КОТ, были на 0,9/0,6 и 2,4/1,4 мм рт. ст. ниже, чем у пациентов, лечившихся рамиприлом. Антигипертензивное лечение не оказывало влияния на частоту фатального и нефатального инфаркта миокарда и сердечно-сосудистую летальность, которая даже несколько увеличилась, в то время как при систолическом АД <130 мм рт. ст. уменьшалось число инсультов [120].

Таким образом, КОТ не оказывала кардиопротективного эффекта, включая больных с нарушенной функцией почек и протеинурией, и они умирали от сердечно-сосудистых осложнений, не доживая до ТПН. Число первичных комбинированных исходов (конечных точек) в группе телмисартана (1147; 13,4%) и рамиприла (1150; 13,5%) не различалось, но было выше на фоне КОТ (1233; 14,5%). Удвоение креатинина сыворотки и потребность в диализе (вторичные почечные исходы) было одинаковым в группе телмисартана и рамиприла (2,21 и 2,03%), но встречались чаще при КОТ (2,49%). СКФ на рамиприле снижалась медленнее, чем при лечении телмисартаном (2,82 против 4,12 мл/мин), но снижение оказалось наиболее значительным на КОТ (6,11 мл/мин), тогда как увеличение протеинурии по сравнению с исходной было более выраженным в группе рамиприла (+31%) и телмисартана (+24%) по сравнению с КОТ (+21%) [109].

Таким образом, наиболее масштабное исследование с нефрологическим профилем не подтвердило особых кардио- и нефропротективных свойств

ИАПФ и БРА, но высветило опасности сочетанного применения этих препаратов.

Результаты ONTARGET в определенной степени оказались созвучными данным CDC (Centers for Disease Control and Prevention, 2007; 2008) [121, 122], согласно которым в США в последние 2 десятилетия, несмотря на применение у 80% больных СД ИАПФ, частота ХБП, включая острую почечную недостаточность на фоне ХБП, и ТПН увеличивалась темпами, опережающими появление новых случаев СД и ДН. «Эпидемия» ТПН преимущественно у диабетиков старше 65 лет совпала по времени с началом широкого применения блокаторов РААС.

Данные исследования ONTARGET вызвали оживленную дискуссию. Недостатками исследования считают нерепрезентативное количество больных с нефропатиями, протекающими с протеинурией $>1,0$ г/сут (≈ 1000 участников), и пациентов с ДН (≈ 700 участников) [123]. Только у 98 больных (0,4%) развилась ТПН, встречаемость которой не различалась по рандомизированным группам и не превышала ее частоту в общей популяции и у больных СД и АГ [124].

Необходимость более частого применения острого диализа у больных на КОТ (у 0,33% пациентов против 0,23% и 0,15%) объясняют возникновением гипоперфузии почек на фоне более выраженного снижения АД, гиповолемии или сопутствующей ишемической болезни почек. Снижение СКФ у больных, включенных в исследование, составляло в среднем 0,9 мл/мин/год, что укладывается в рамки возрастного снижения (0,6–1,1 мл/мин/год). С учетом начального снижения СКФ после назначения блокаторов РААС дальнейшее снижение за период наблюдения составило 1,17 мл/мин для больных, лечившихся рамиприлом, 2,06 для пациентов, получавших телмисартан, и 2,49 – на фоне КОТ. В среднем СКФ по группам уменьшалась на 0,25, 0,44 и 0,53 мл/мин/год, что не имеет клинического значения с учетом ошибки методов определения креатинина сыворотки [125]. Следует учитывать, что лечение блокаторами РААС способствует сохранению у больных мышечной массы, влияющей на уровень креатинина [126]. Благоприятное влияние блокаторов РААС на мышечную ткань подтверждено и в эксперименте [127].

Неоднозначной является трактовка изменений СКФ и протеинурии. Последняя в большей степени снижалась у больных на КОТ, но одновременно у пациентов этой группы отмечались более быстрые темпы падения СКФ. Это позволило М. Epstein [123] сделать заключение, что уменьшение протеинурии не свидетельствует об улучшении функции

почек. В то же время, по мнению P. Ruggenti и G. Remuzzi [124], уменьшение протеинурии является важнейшим маркером стабилизации почечного воспаления и способствует замедлению прогрессирования нефропатий.

Несмотря на отмеченные недочеты, исследование ONTARGET позволяет сделать выводы, что максимальная блокада РААС на фоне КОТ может ухудшить функцию почек у больных с высоким сосудистым риском, и ее назначение не оправдано при протеинурии $<1,0$ г/сут. Уменьшение протеинурии при одновременном ухудшении функции почек не позволяет рассматривать экскрецию белка с мочой в качестве конечной суррогатной точки. О почечных исходах при различных вариантах лечения блокаторами РААС следует судить по снижению СКФ, удвоению уровня креатинина в сыворотке, необходимости в диализе или смерти.

Отрицательное влияние на функцию почек чрезмерного угнетения РААС подтверждается недавно описанным M. Onuigbo и N. Onuigbo LORFFAB-синдромом (Late-Onset Renal Failure from Angiotensin Blockade) [128], основой для которого послужил анализ причин ятрогенной почечной недостаточности у 100 больных. У некоторых из них удалось идентифицировать причину ОПН (рентгеноконтрастные исследования, кардиальная хирургия, прием НПВП), однако у большинства пациентов нарушение функции почек развивалось на фоне длительного лечения ИАПФ/БРА и было, как правило, необратимым. В этой связи небезынтересны данные о влиянии блокады РААС на внутрипочечную гемодинамику.

Согласно G. Loriga и соавт. [129], в результате 4-недельного сочетанного лечения бенazeприлом (10–20 мг/сут) и валсартаном (80–160 мг/сут) у больных нефропатиями зарегистрировано уменьшение протеинурии и значимое снижение резистивного и пульсативного индексов, которые в дальнейшем снова увеличились и продолжали повышаться в течение последующих 3 мес. Изменения резистивного индекса коррелировали с возрастанием активности ренина в плазме ($r=0,65$), в то время как протеинурия продолжала снижаться. Снижение протеинурии не было следствием уменьшения внутриклубочковой гипертензии, а ассоциировалось с восстановлением селективности гломерулярного фильтра. В краткосрочном исследовании С. Ogata и соавт. [130] снижение резистивного индекса под влиянием БРА наблюдалось преимущественно у больных гипертензивным нефроангиосклерозом.

Улучшение эндотелиальной функции под влиянием блокаторов РААС также не является долго-

временным. А. Sozen и соавт. [131] назначали 44 больным с нелеченной АГ ирбесартан (300 мг/сут) или валсартан (160 мг/сут), или фозиноприл (10 мг/сут), или квиноприл (20 мг/сут). Эндотелиальная функция (эндотелий-зависимая дилатация плечевой артерии) улучшалась уже через 6 нед после начала лечения, однако через 1 год диаметр плечевой артерии становился меньше исходного.

Согласно А. Ahmed и соавт. [132] у пожилых больных с высоким сердечно-сосудистым риском именно отмена блокаторов РААС позволила не только замедлить прогрессирование ХПН, но заметно улучшить функцию почек [132]. В Low Clearance Clinic (LCC) авторы наблюдали 52 больных в возрасте 73,3 года с исходным уровнем СКФ (MDRD-формула) 16,38 мл/мин, у 24 (46%) из которых причиной ХПН являлась ДН и только у 5 – реноваскулярная болезнь. У всех больных была АГ, для коррекции которой, наряду с другими антигипертензивными препаратами, применяли ИАПФ или БРА. Пациенты наблюдались не менее 12 мес до отмены ингибиторов РААС и 12–24 мес – после отмены. После прекращения лечения ИАПФ и БРА СКФ повысилось до 26,6 мл/мин (у 25% повышение превышало 25%, а у 36,5% – 50%). Среднее АД повысилось с 90 до 94 мм рт ст., но у 50% больных – оставалось в целевых границах. Протеинурия значимо не изменилась.

Основной нефропротекции является способность ИАПФ и БРА уменьшать системное АД и внутриклубочковую гипертензию и снижать экскрецию белка. В случаях, когда блокаторы РААС противопоказаны (стеноз почечной артерии) или вызывают побочные реакции (кашель, отек Квинке), или их применение малоэффективно, или нецелесообразно (медленно прогрессирующие нефропатии с протеинурией <0,5 г/сут), можно с успехом применять и другие препараты – блокаторы кальциевых каналов [133–135], кальциевые блокаторы в сочетании с БРА [136], пентоксифиллин, который при добавлении к блокаторам РААС снижал протеинурию на 26% [137]. Уменьшение протеинурии на 20–40% наблюдается при ограничении потребления белка [138] и особенно при сочетании мало-белковой диеты с приемом ИАПФ [139]. Снижение экскреции альбумина с мочой наблюдается у больных ДН с МАУ и протеинурией на фоне лечения тиазолидинедами [140].

Восстановить чувствительность к блокаторам РААС возможно более строгим ограничением потребления соли или добавлением натрийуретиков. Для преодоления рефрактерности к препаратам на фоне гиперсимпатикотонии целесообразно присоединение симпатолитиков (моксонидина, β_1 -блока-

торов, карведиола) [141], рекомендуется отказ от курения [142].

Рецепторы к ренину (проренину) обнаружены на мезангиальных и гладкомышечных клетках почечных сосудов [143]. Взаимодействие ренина с этими рецепторами индуцирует экспрессию на мезангиальных клетках ТФР- $\beta 1$ и влияет на тонус сосудов ангиотензин-независимым механизмом. В силу этого сочетание блокаторов РААС с прямым ингибитором секреции ренина алискиреном является перспективным направлением в лечении не только АГ, но и нефропатий, протекающих с массивной протеинурией [144, 145].

Заключение

Анализ приведенных данных свидетельствует, что РААС играет важную роль в прогрессировании нефропатий различного генеза, агравирова артериальную гипертензию и протеинурию, а блокаторы РААС с момента внедрения в широкую клиническую практику, благодаря антигипертензивному и антипротеинурическому эффектам, считаются истинными нефропротекторами, замедляющими прогрессирование диабетической нефропатии и протеинурических недиабетических нефропатий.

Наряду с нефропротективным действием, ингибиторы АПФ и БРА способны снижать частоту инсультов, предупреждать рецидивы мерцательной аритмии, улучшать толерантность к глюкозе, предупреждать развитие диабета, уменьшать оксидативный стресс.

Вместе с тем, имеются немало исследований, в которых не обнаружено преимуществ блокаторов РААС в сравнении с другими антигипертензивными препаратами, а при протеинурии <0,5 г/сут антипротеинурический эффект препаратов незначителен, как и влияние на скорость прогрессирования нефропатий. У больных преклонного возраста блокаторы РААС могут вызвать значительное снижение СКФ, которое в ряде случаев носит необратимый характер даже после отмены препаратов. Особенно опасна у больных высокого риска блокада РААС при сочетанном применении ИАПФ и БРА. Как свидетельствуют публикации, у таких больных перспективным является сочетание одного из блокаторов РААС с антагонистом кальция амлодипином.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Levitan D, Massry SG, Romoff M, Campese VM. Plasma catecholamines and autonomic nervous system function in patients with early renal insufficiency and hypertension: effect of clonidine. *Nephron* 1984; 36: 24–29
2. Лифшиц НЛ, Кутырина ИМ. Роль ренин-ангиотензиновой системы в патогенезе артериальной гипертензии при

- хронической почечной недостаточности. *Тер архив* 1998; (6): 64–67
3. Карабаева АЖ, Смирнов АВ, Каюков ИГ, Есаян АМ. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система при хронической болезни почек. *Нефрология* 2006; (3): 43–48
 4. Lonn EM, Yusuf S, Jha P et al. Emerging role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection. *Circulation* 1994; 90: 2056–2069
 5. Dzau V, Berustein K, Celermajer D et al. The relevance of fissure angiotensin-converting enzyme: manifestations in mechanistic and endpoint data. *Am J Cardiol* 2001; 88 [Suppl 1]: 1–20
 6. Stier Jr CT, Chander PN, Rocha R et al. Aldosterone as a mediator in cardiovascular injury. *Cardiol Rev* 2002; 10(2): 97–107
 7. Volpe M, Savoia C, De Paolis P et al. The renin-angiotensin system as a risk factor and therapeutic target for cardiovascular and renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 [Suppl. 3]: S173–S178
 8. Rossi G, Boscaro M, Ronconi V, Funder JW. Aldosterone as a cardiovascular risk factor. *Trends Endocrinol Metab* 2005; 16: 104–107
 9. Ferrario CM, Strawn WB. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system and proinflammatory mediators in cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2006; 98: 121–128
 10. Ruster C, Wolf G. Renin-angiotensin-aldosterone system and progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2985–2991
 11. Russo LM, Osicka TM, Bonnet F et al. Albuminuria in hypertension is linked to altered lysosomal activity and TGF- β 1 expression. *Hypertension* 2002; 39: 281–286
 12. Pals DT, Masucci FD, Sipos F, Denning GS. A specific competitive antagonist of the vascular action of angiotensin II. *Circ Res* 1971; 29: 664–672
 13. Kang PM, Landau AJ, Eberhardt RT, Fishman WH. Angiotensin II receptor antagonists: a new approach to blockade of the renin-angiotensin system. *Am Heart J* 1994; 127: 1388–1401
 14. Ondetti MA, Williams NJ, Sabo EF et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors from the venom of *Bothrops jararaca*. Isolation, elucidation of structure, and synthesis. *Biochemistry* 1971; 10: 4033–4039
 15. Ondetti MA, Rubin B, Cushman DW. Design of specific inhibitors of angiotensin-converting enzyme: new class of orally active antihypertensive agents. *Science* 1977; 196: 441–444
 16. Taguma Y, Kitamomot YK, Futaki G et al. Effect of captopril on heavy proteinuria in azotemic diabetes. *N Engl J Med* 1985; 313: 1617–1620
 17. Bjorck S, Nyberg G, Mulec H et al. Beneficial effects of angiotensin converting enzyme inhibition on renal function in patients with diabetic nephropathy. *BMJ* 1986; 293: 471–474
 18. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456–1462
 19. Coronel F, Hortal L, Naranjo P et al. Captopril, proteinuria and peritoneal protein leakage in diabetic patients. *Nephron* 1989; 51: 443
 20. Parving HH, Hommel E, Damkjaer Nielsen M, Giese J. Effect of captopril on blood pressure and kidney function in normotensive insulin dependent diabetics with nephropathy. *BMJ* 1989; 299: 533–536
 21. Ravid M, Lang R, Rachmani R, Lishner M. Long-term nephroprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. 7-year follow-up study. *Arch Intern Med* 1996; 156: 286–289
 22. Ruilope LM. Renoprotection and renin-angiotensin system blockade in diabetes mellitus. *Am J Hypertens* 1997; 10: 325–331
 23. Parving HH, Mogensen CE, Jensen HA, Evrin PE. Increased urinary albumin excretion rate in benign essential hypertension. *Lancet* 1974; 1: 1190–1192
 24. Yudkin JS, Forrest RD, Jackson CA. Microalbuminuria predicts cardiovascular disease in non-diabetic subjects. *Lancet* 1988; 2: 530–533
 25. Ruilope LM, Alcazar JM, Rodicio JL. Renal consequences of arterial hypertension. *J Hypertens* 1992; 10 [Suppl 7]: S85–S90
 26. Hakim R, Goldszer RC, Brenner BM. Hypertension and proteinuria: Long term sequela and uninephrectomy in humans. *Kidney Int* 1984; 25: 930–936
 27. Coppo R, Amore A, Roccatallo D et al. Microalbuminuria in single kidney patients: relationship with protein intake. *Clin Nephrol* 1988; 29 (5): 219–228
 28. Нанчикеева МЛ, Козловская ЛВ, Фомин ВВ и др. Эндотелиальная дисфункция и ремоделирование внутрипочечных сосудов как основа формирования гипертонической нефропатии. *Ультразвуковая и функциональная диагностика* 2009; (5): 84–94
 29. Ruggenenti P, Perna A, Ganeva M et al. Impact of blood pressure control and angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy on new-onset microalbuminuria in type 2 diabetes: a post hoc analysis of the BENEDICT trial. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 3472–3481
 30. Shinosaki T, Miyai I, Nomura Y et al. Mechanisms underlying the ameliorative property of lisinopril in progressive mesangioproliferative nephritis. *Nephron* 2002; 91 (4): 719–729
 31. Buemi M, Allegra A, Corica F et al. Effects of lisinopril administration on blood bcl-2 concentrations in patients with immunoglobulin A nephropathy. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 65 (6): 649–652
 32. The EUCLID Study Group. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. *Lancet* 1997; 349: 1787–1792
 33. Morelli E, Loon N, Meye TW et al. Effects of converting-enzyme inhibition on barrier function in diabetic glomerulopathy. *Diabetes* 1990; 39 (1): 76–82
 34. Медведева ТЮ. Влияние препаратов, блокирующих ренин-ангиотензиновую систему, на прогрессирование почечной недостаточности в клинике и эксперименте. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2001
 35. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; 286: 421–426
 36. Mann JF, Gerstein HC, Pogue J et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001; 134: 629–636
 37. Marre M, Lievre M, Chatellier G et al. Effects of low dose ramipril on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and raised excretion of urinary albumin: randomised, double blind, placebo controlled trial (the DIABHYCAR study). *BMJ* 2004; 328: 495–498
 38. Ruggenenti P, Perna A, Remuzzi G. ACE inhibitors to prevent End-stage Renal Disease: when to start and why possibly never stop: a post-hoc analysis of the REIN trial results. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2832–2837
 39. Lewis E, Hunsicker L, Clarke W et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851–860
 40. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J et al. Irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria study group. The effect of Irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870–878.
 41. Bramlage P, Pittrow D, Kirch W. The effect of irbesartan in reducing cardiovascular risk in hypertensive type 2 diabetic patients: an observational study in 16,600 patients in primary care. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 1625–1631
 42. Makino H, Haneda M, Babazono T et al. Prevention of transition from incipient to overt nephropathy with telmisartan in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 1577–1578
 43. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861–869

44. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: Lessons from RENAAL. *Kidney Int* 2004; 65: 2309–2320
45. Viberti G, Wheeldon NM. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus. A blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002; 106: 672–678
46. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K et al. Reduction in Albuminuria Translates to Reduction in Cardiovascular Events in Hypertensive Patients. *Hypertension* 2005; 45: 198–202
47. Цветкова ОА, Мустафина МХ. Органопротективные возможности и безопасность блокаторов рецепторов ангиотензина II. *PMЖ* 2009; 17 (8): 600–606
48. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139: 244–252
49. Maschio G, Alberti D, Locatelli F et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and kidney protection: the AIPRI trial. The ACE Inhibition in Progressive Renal Insufficiency (AIPRI) Study Group. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 33 [Suppl 1]: S16–S20
50. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005; 366: 2026–2033
51. Hou FF, Zhang X, Zhang GH et al. Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 2006; 354: 131–140
52. Catapano F, Chiodini P, Nicola LD et al. Antiproteinuric response to dual blockade of the renin-angiotensin system in primary glomerulonephritis: meta-analysis and metaregression. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 475–485
53. Jennings DL, Kalus JS, Coleman CI et al. Combination therapy with an ACE inhibitor and an angiotensin receptor blocker for diabetic nephropathy: a meta-analysis. *Diabet Med* 2007; 24: 486–493
54. Bakris GL, Ruilope L, Locatelli F et al. Treatment of microalbuminuria in hypertensive subjects with elevated cardiovascular risk: results of the IMPROVE trial. *Kidney Int* 2007; 72: 879–885
55. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin-angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med* 2008; 148: 30–48
56. Agodoa LY, Appel L., Bakris GL et al. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 2719–2728
57. Matos J, de Lourdes Rodriguez M, Ismerim V et al. Effects of dual blockade of the renin-angiotensin system in hypertensive type 2 diabetic patients with nephropathy. *Clin Nephrol* 2005; 64: 180–189
58. Rossing K, Christensen PK, Jensen BR, Parving HH. Dual blockade of the renin-angiotensin system in diabetic nephropathy: a randomized double-blind crossover study. *Diabetes Care* 2002; 25: 95–100
59. Andersen NH, Poulsen PL, Knudsen ST et al. Long-term dual blockade with candesartan and lisinopril in hypertensive patients with diabetes. The CALM II study. *Diabetes Care* 2005; 28: 273–277
60. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560–2572
61. Nakao M, Yoshimura A, Morita M et al. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): A randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 117–124
62. Fox KM. European trial on reduction of cardiac events with perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. *Lancet* 2003; 362: 782–788
63. Ceconi C, Fox KM, Remme WJ et al. ACE inhibition with perindopril and endothelial function. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINEN. *Cardiovasc Res* 2007; 73 (1): 237–246
64. Heart Outcome Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effect of ramipril on cardiovascular and microvascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253–259
65. Zanchetti A, Crepaldi G, Bond MG et al. Different effects of antihypertensive regimens based on fosinopril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of PHYLLIS – a randomized double-blind trial. *Stroke* 2004; 35: 2807–2812
66. 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; 276: 785–791
67. Zanchetti A, Rose E, Dal Palo C et al. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness. *J Hypertens* 1998; 16: 1667–1676
68. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M et al. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis. Principal Results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002; 106: 2422–2427
69. Lisowska A, Musial W. Heart failure in patients with chronic kidney disease. *Rocz Akad Med Bialymst* 2004; 49: 162–165
70. Berger AK, Duval S, Manske C et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients with congestive heart failure and chronic kidney disease. *Am Heart J* 2007; 153: 1064–1073
71. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов (третий пересмотр). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2008; 7 (6) (приложение 2): 1–30
72. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43 [Suppl 1]: S1–S290
73. Lee VC, Rhew DC, Dylan M et al. Meta-analysis: angiotensin-receptor blockers in chronic heart failure and high-risk acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2004; 141: 693–704
74. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003; 349: 1893–1906
75. Doulton TW, He FJ, MacGregor GA. Systematic review of combined angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin receptor blockade in hypertension. *Hypertension* 2005; 45: 880–886
76. MacKinnon M, Shurraw S, Akbari A et al. Combination therapy with an angiotensin receptor blocker and an ACE inhibitor in proteinuric renal disease: a systematic review of the efficacy and safety data. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 8–20
77. Esteban V, Gallego-Delgado Y, Lazaro A et al. Long-term treatment with an ACE inhibitor or an AT1 antagonist avoids hypertension-induced inflammation in the kidney. *J Nephrol* 2006; 19: 725–731
78. Татарский БА, Казенова НВ, Серебряков НВ. Прямой локатор ренина при лечении пароксизмальной формы фибрилляции предсердий. *Артериальная гипертензия* 2010; 16 (1): 74–81
79. Jibrini MB, Molnar J, Arora RR. Prevention of atrial fibrillation by way of abrogation of the renin-angiotensin system: a systematic review and meta-analysis. *Am J Ther* 2008; 15: 36–43
80. Della Chiesa A, Pfiffner D, Meier B, Hess OM. Sexual activity in hypertensive man. *J Hum Hypertens* 2003; 17 (8): 515–521

81. Dusing R. Effect of the angiotensin II antagonist valsartan on sexual function in hypertensive men. *Blood Pressure* 2003; 12 [Suppl 2]: 29–34
82. Serebruany V, Popov A, Malinin A et al. Valsartan inhibits platelet activity in different doses in mild to moderate hypertension. Valsartan Inhibits Platelet (VIP) trial. *Am Heart J* 2006; 151: 92–99
83. Ridker PM, Danielson E, Rifai N, Glynn RJ. Valsartan, blood pressure reduction, and C-reactive protein: primary report of the Val-MARC trial. *Hypertension* 2006; 48 (1): 73–79
84. Cole BK, Keller SR, Wu R et al. Valsartan protects pancreatic islets and adipose tissue from inflammatory and metabolic consequences of a high-fat diet in mice. *Hypertension* 2010; 55 (3): 715–721
85. Ha T-S, Lee J-S, Hong E-J. Delay of renal progression in methylmalonic acidemia using angiotensin II inhibition: a case report. *J Nephrol* 2008; 21: 793–796
86. Melis D, Parenti G, Gatti R et al. Efficacy of ACE-inhibitor therapy on renal disease in glycogen storage disease type 1: a multicentre retrospective study. *Clin Endocrinol* 2005; 63: 19–25
87. Kitamura N, Matsukawa Y, Takei M, Sawada S. Antiproteinuric effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and an angiotensin II receptor blockers in patients with lupus nephritis. *J Int Med Res* 2009; 37 (3): 892–898
88. Chen S, Ge Y, Si J et al. Candesartan suppresses chronic renal inflammation by a novel antioxidant action independent of AT1R blockade. *Kidney Int* 2008; 74 (9): 1128–1138
89. Kjeldsen SE, McInnes GT, Mancía G et al. Progressive effects of valsartan compared with amlodipine in prevention of diabetes according to categories of diabetogenic risk in hypertensive patients: the VALUE trial. *Blood Press* 2008; 17: 170–177
90. Mochizuki S, Dahlof B, Shimizu M et al. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity–mortality study. *Lancet* 2007; 369: 1431–1439
91. Lithell H, Hansson L, Skoog I et al. The study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21: 875–886
92. Schrader J, Luders S, Kulschewski A et al. The ACCESS Study: Evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke* 2003; 34: 1699–1703
93. Bragulat E, Larrousse M, Coca A, de la Sierra A. Effect of long-term irbesartan treatment on endothelium-dependent vasodilation in essential hypertensive patients. *Br J Biomed Sci* 2003; 60: 191–196
94. Mak IT, Freedman AM, Dickens BF, Weglicki WB. Protective effects of sulfhydryl-containing angiotensin converting enzyme inhibitors against free radical injury in endothelial cells. *Biochem Pharmacol* 1990; 40(9): 2169–2175
95. Pasini AF, Garbin U, Java MC et al. Effect of sulfhydryl and non-sulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibitors in endothelial function in essential hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2007; 20 (4): 443–450
96. Evangelista S, Manzini S. Antioxidant and cardioprotective properties of the sulfhydryl angiotensin converting enzyme inhibitor zofenopril. *J Int Med Res* 2005; 33: 42–54
97. Mortensen EM, Restrepo M, Copeland L et al. Impact of previous statin and angiotensin II receptor blocker use on mortality in patients hospitalized with sepsis. *Pharmacotherapy* 2007; 27 (12): 1619–1626
98. Etmnan M, Zhang B, Fitzgerald M, Brophy JM. Do angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers decrease the risk of hospitalization secondary to community-acquired pneumonia? A nested case-cohort study. *Pharmacotherapy* 2006; 26: 476–482
99. Hay U, Ludvik B, Gisinger Ch, Schernthaner G. Fehlender Effekt der ACE-Inhibition auf die Makroproteinurie bei diabetischer Nephropathie – eine Langzeitstudie fiber 6 Monate. *Schw Med Wochenschr* 1988; 118 (5): 165–169
100. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 2022–2031
101. Niepen Patricia Van der, Woestenburg A, Brie H, et al. Effectiveness of Valsartan for Treatment of Hypertension: Patient Profiling and Hierarchical Modeling of Determinants and Outcomes (the PREVIEW Study). *Ann Pharmacotherapy*; 43 (5): 849–861
102. Solomon SD, Rice MM, Jablonski KA et al. Renal function and effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with chronic stable coronary disease in the prevention of events with ACE inhibition (PEACE) trial. *Circulation* 2006; 114: 26–31
103. Velussi M, Brocco E, Frigato F et al. Effects of cilazapril and amlodipine on kidney function in hypertensive NIDDM patients. *Diabetes* 1996; 45: 216–222
104. Zucchelli P, Zuccala A, Borghi M et al. Long-term comparison between captopril and nifedipine in the progression of renal insufficiency. *Kidney Int* 1992; 42: 452–458
105. Rahman M, Pressel S, Davis BR et al. Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker vs a diuretic: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2005; 165 (8): 936–946
106. The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT collaborative research group. Major outcome in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981–2997
107. Suissa S, Hutchinson T, Brophy J et al. ACE-inhibitor use and the long-term risk of renal failure in diabetes. *Kidney Int* 2006; 69: 913–919
108. Kent DM, Jafar TH, Hayward RA et al. Progression risk, urinary protein excretion, and treatment effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in nondiabetic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18 (6): 1959–1965
109. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 547–553
110. Onuigbo MA, Onuigbo NT. Does renin-angiotensin aldosterone system blockade exacerbate contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease? A prospective 50-month Mayo Clinic study. *Ren Fail* 2008; 30 (1): 67–72
111. Griffin KA, Bidani AK. Progression of renal disease: renoprotective specificity of renin-angiotensin system blockade. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1:1054–1065
112. Turnbull F. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362: 1527–1535
113. Jafar TH, Schmid CH, Landa M et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001; 135: 73–87
114. Giatras I, Lau J, Levey AS. Angiotensin-converting-enzyme inhibition and progressive renal disease study group. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the progression of nondiabetic renal disease: meta-analysis of randomised trials. *Ann Intern Med* 1997; 127: 337–345
115. Strippoli GFM, Craig M, Deeks JJ et al. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy: systematic review. *BMJ* 2004; 329: 828
116. Haynes R, Mason Ph, Rahimi K, Landray M. Dual blockade of the renin-angiotensin system: are two better than one? *NDT* 2009; 24: 3602–3607
117. Staessen JA, Wang J. Do ancillary properties of antihypertensive drugs explain the outcome results of recent trials? *J Nephrol* 2002; 15: 422–427

118. Phillips CO, Kashani A, Ko DK et al. Adverse effects of combination of angiotensin II receptor blockers plus angiotensin-converting enzyme inhibitors for left ventricular dysfunction: A quantitative review of data from randomized clinical trials. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1930–1936
119. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547–1559
120. Sleight P, Redon J, Verdecchia P et al. Prognostic value of blood pressure in patients with high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial study. *J Hypertens* 2009; 27: 1360–1369
121. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Prevalence of chronic kidney disease and associated risk factors – United States, 1999–2004. *Morb Mortal Wkly Rep* 2007; 56: 161–165
122. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Hospitalization discharge diagnoses for kidney disease – United States, 1980–2005. *Morb Mortal Wkly Rep* 2008; 57: 309–312
123. Epstein M. Re-examination RAS-blocking treatment regimens for abrogating progression of chronic kidney disease. *Nat Clin Pract Nephrol* 2009; 5: 12–13
124. Ruggenenti P, Remuzzi G. Is the ONTARGET renal substudy actually off target? *Nat Rev Nephrol* 2009; 5: 436–437
125. Abutaleb N. ONTARGET should not be over interpreted. *NDT* 2010; 25 (1): 44–47
126. Di Bari M, van de Poll-Franse L, Onder G et al. Antihypertensive medications and differences in muscle mass in older persons: the health, aging and body composition study. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 961–996
127. Tobili JE, Stella I, Mazza ON et al. The effect of different anti hypertensive drugs on cavernous tissue in experimental chronic renal insufficiency. *J Nephrol* 2006; 19 (4): 419–428
128. Onuigbo M, Onuigbo N. Late-onset renal failure from angiotensin blockade (LORFFAB) in 100 CKD patients. *Int Urol Nephrol* 2008; 40: 233–239
129. Loriga G, Vidili G, Ruggenenti P et al. Renal hemodynamics and renoprotection. *Nephron Clin Pract* 2008; 110: 213–219
130. Ogata C, Kamide K, Suzuki Y et al. Evaluation of intrarenal hemodynamics by Doppler ultrasonography for renoprotective effect of angiotensin receptor blockade. *Clin Nephrol* 2005; 64: 352–357
131. Sozen AB, Kayacan MS, Tansel T et al. Drugs with blocking effects on the renin-angiotensin-aldosterone system do not improve endothelial dysfunction long-term in hypertensive patients. *J internat Med Res* 2009; 37: 996–1002
132. Ahmed A, Kamath N, Kossi M, Nahas A. The impact of stopping inhibitors of the renin-angiotensin system in patients with advanced chronic kidney disease. *NDT* 2010; 25: 3977–3982
133. Адашева ТВ, Задионченко ВС, Павлов СВ и др. Органопротективные и плейотропные эффекты амлодипина у больных артериальной гипертензией и обструктивной болезнью легких. *Сердце* 2010; 9 (3): 165–171
134. Арутюнов ГП, Оганезова ЛГ. Антагонисты кальциевых каналов и нефропротекция. *Сердце: журнал для практикующих врачей* 2010; 9 (3): 160–164
135. Derwa A, Peeters P, Vanholder R. Calcium Channel blockers in the prevention of end-stage renal disease: a review. *Acta clinica belgica* 2004; 59 (1): 44–56
136. Peng T, Hu Z, Xia Q et al. A comparative study of the renoprotective effects of benidipine and valsartan in primary hypertensive patients with proteinuria. *Arzneimittelforschung* 2009; 59 (12): 647–650
137. Renke M, Tylicki L, Rutkowski P et al. Effect of pentoxifylline on proteinuria, markers of tubular injury and oxidative stress in non-diabetic patients with chronic kidney disease – placebo controlled, randomized, cross-over study. *Acta Biochim Pol* 2010; 57 (1): 119–123
138. Kaysen GA, Gambertoglio J, Jimenez I et al. Effect of dietary protein intake on albumin homeostasis in nephrotic patients. *Kidney Int* 1986; 29: 572–577
139. Gansevoort RT, de Zeeuw D, de Jong PR. Additive antiproteinuric effect of ACE inhibition and a low-protein diet in human renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 497–504
140. Sarafidis PA, Stafylas PC, Georgianos PI et al. Effect of Thiazolidinediones on Albuminuria and Proteinuria in Diabetes: A Meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 853–847
141. Blankestijn PJ. Sympathetic hyperactivity in chronic kidney disease. *NDT* 2004; 19 (6): 1354–1357
142. Orth SR, Schroeder T., Ritz E. Effects of smoking on renal function in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *NDT* 2005; 20: 2414–2419
143. Huang Y, Wongamorntham S, Kasting J et al. Renin increases mesangial cell transforming growth factor- α 1 and matrix proteins through receptor-mediated, angiotensin II-independent mechanisms. *Kidney Int* 2006; 69: 13–15
144. Kushiro T, Itakura H, Abo Y et al. Aliskiren, a novel oral renin inhibitor provides dose-dependent efficacy and placebo-like tolerability in Japanese patients with hypertension. *Hypertens Res* 2006; 29: 997–1005
145. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Hollenberg NK. AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008; 358: 2433–2446

Поступила в редакцию 14.04.2011 г.
Принята в печать 18.05.2011 г.