

Рациональный выбор ингибитора АПФ с позиций нефропротекции

А.О. Конради

НИИ кардиологии им. В.А.Алмазова МЗ и СР РФ, Санкт-Петербург

The choice of ACE inhibitor concerning renal protection

Введение

В последние годы внимание исследователей, занимающихся разработкой оптимального лечения артериальной гипертензии (АГ), сосредоточено на фатальных осложнениях, таких как сердечно-сосудистая смертность, количество инфарктов и инсультов. В этом аспекте результаты метаанализа имеющихся клинических исследований свидетельствуют о том, что все современные классы антигипертензивных препаратов обладают сопоставимыми возможностями в плане профилактики конечных точек [1]. В меньшей степени обсуждаются нефропротективные свойства препаратов, что связано с относительно небольшим вкладом хронической почечной недостаточности (ХПН) в структуру смертности больных АГ. Известно, что даже среди больных ХПН 62% находящихся на гемодиализе погибают не от почечной недостаточности, а от сердечно-сосудистых осложнений [2].

Однако у ряда категорий пациентов, а именно у больных сахарным диабетом и паренхиматозными заболеваниями почек, проблема нефропротекции является значительно более актуальной как с позиций прогноза пациентов, так и в социально-экономическом плане в связи с высокой стоимостью и трудностями в обеспечении пациентов гемодиализом, а также высокой смертностью среди больных, получающих гемодиализ. Поскольку АГ является основным фактором прогрессирования ХПН любой этиологии, то проведение адекватной антигипертензивной терапии у пациентов с протеинурией и нарушенной функцией почек выступает важнейшей задачей в лечении. При этом нефропротективные свойства препаратов являются основным требованием к такого рода терапии.

Нарушение функции почек также достаточно актуально для пациентов с тяжелой АГ. Так, в классическом исследовании MRFIT (исследование по коррекции множества факторов риска), в котором принимали участие почти 13 тыс. пациентов, было показано, что у одной трети больных за 5 лет наблюдения наблюдается ухудшение функции почек [3]. При этом степень снижения клиренса креатинина была больше у лиц черной расы, у пожилых и у больных тяжелой АГ. Возраст сам по себе является фактором, приводящим к ухудшению функции почек, и почечная недостаточность чаще встречается у пожилых [4].

Актуальность данной проблемы связана с достаточно большим числом пациентов, у которых имеются особые показания к назначению препаратов с нефропротективными свойствами. Так, среди больных сахарным диабетом (СД) через 20 лет болезни 20–27% имеют нефропатию в стадии макроальбуминурии [5], для которых актуальна уже не проблема профилактики, а лечение почечных осложнений. При этом как при первом, так и втором типе СД доля больных с почечной недостаточностью за 5 лет после появления протеинурии возрастает до 75% [6]. Антигипертензивную терапию получают, по данным ВОЗ, 48% больных СД типа 1 и 65% больных СД типа 2, имеющих протеинурию, что еще раз подчеркивает важность рационального выбора такой терапии [7].

Критерии оценки нефропротективных свойств

Следует помнить о том, что в клинической практике ухудшение функционального состояния почек часто оказывается незамеченным. Для мониторингирования функции почек в рутинной практике используется уровень креатинина, что не всегда отражает истинное состояние функционального состояния почек в динамике. Так, при нор-

мальном сывороточном креатинине возможны значительные колебания скорости клубочковой фильтрации [4], особенно у пожилых. В исследовании J.Freidman и соавт. было показано, что при нормальном уровне креатинина плазмы крови у трети больных наблюдается снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по клиренсу креатинина за сутки менее 60 мл в 1 мин [8]. Креатинин является конечным продуктом метаболизма мышечной ткани и существенно зависит от мышечной массы конкретного человека. Поэтому креатинин на уровне 130 мкмоль/л может быть абсолютно нормальным значением для пациента с большой мышечной массой и отражать значимую почечную дисфункцию у больного с минимальной массой мышечной ткани. Кроме этого, креатинин лишь на 90% фильтруется в клубочке и на 10% секретируется почечными канальцами, что дает возможность увеличения его секреции при почечной недостаточности и приводит к неточности оценки СКФ по клиренсу креатинина. По мере старения уменьшаются и мышечная масса, и клиренс креатинина. При этом сывороточный уровень остается неизменным, что не означает неизменную функцию почек.

Мочевина также является плохим маркером почечной дисфункции. Мочевина представляет собой конечный продукт метаболизма белка в печени, выделяемый почкой. В связи с этим ее уровень существенно зависит от потребления белка и скорости его метаболизма. Почечный обмен мочевины также очень сложен и включает не только фильтрацию, но и реабсорбцию в проксимальных канальцах, что обеспечивает почечную рециркуляцию. Таким образом, рутинные тесты могут не выявлять имеющуюся дисфункцию почек, что делает проблему нефропротекции у лиц высокого риска особенно актуальной.

Жесткими конечными точками у больных с нарушенной функцией почек являются лишь смертность от ХПН и необходимость гемодиализа и трансплантации почек. Для того чтобы оценить нефропротективные эффекты в более сжатые сроки, у больных с начальными проявлениями почечной дисфункции во многих исследованиях используют "суррогатные" точки, такие как микроальбуминурия и степень протеинурии, скорость снижения клубочковой фильтрации, время, необходимое для удвоения уровня креатинина плазмы и др. Все эти показатели имеют непосредственное отношение к развитию и прогрессированию ХПН и наступлению жестких точек, поэтому разумно предположить, что влияние на эти промежуточные (или суррогатные) точки будет сопровождаться позитивными изменениями и в отношении более жестких.

Нефропротекция и ингибиторы АПФ.

Место фозиноприла

Актуальность поиска препаратов с нефропротективными свойствами продиктована тем, что в отличие от других органов-мишеней собственно успешное снижение артериального давления (АД) не всегда предотвращает ухудшение функции почек больных АГ. Так, в исследовании по оценке эффективности терапии β-блокаторами и диуретиками на функцию почек у пожилых отмечено статистически значимое нарастание уровня креатинина, несмотря на контроль АД в соответствии с целевыми значениями [9].

Ингибиторы АПФ, по современным представлениям, занимают лидирующие позиции в плане нефропротекции у больных АГ и СД, а также при паренхиматозных заболеваниях почек [10]. К основным механизмам нефро-

протективного эффекта относят (табл. 1) снижение внутривенной гипертензии, что существенно для всех ренопаренхиматозных заболеваний, в том числе для диабетической нефропатии. Следствием этого является уменьшение протеинурии, которая сама является фактором прогрессирования поражения почек, и увеличение СКФ. Кроме этого, ингибиторы АПФ способствуют увеличению диуреза, увеличению натрийуреза и уменьшению экскреции калия.

Ингибиторы АПФ и нефропатия при СД типа 1

Классическим исследованием по лечению нефропатии при СД типа 1 является работа Lewis и соавт. [11], выполненная еще в 1993 г. При назначении каптоприла в сравнении с плацебо больным с протеинурией более 500 мг в день было показано 5% снижение риска смерти, гемодиализа и трансплантации почки. При этом протективный эффект каптоприла был независим от уровня АД. В дальнейшем нефропротекция ингибиторов АПФ была доказана для больных с микроальбуминурией [12]. В целом применение ингибиторов АПФ позволяет уменьшить протеинурию у таких пациентов на 18% в год [13].

Ингибиторы АПФ и нефропатия при СД типа 2

Несмотря на то что в отношении СД типа 2 большее число клинических исследований выполнялось с применением антагонистов рецепторов к ангиотензину II, ряд работ убедительно свидетельствует о ренопротективном эффекте ингибиторов АПФ у этой группы больных. Так, применение эналаприла у больных СД типа 2 с нормальным АД и микроальбуминурией за 7 лет наблюдения привело к снижению риска макроальбуминурии на 41% в год и уменьшению креатинина на 3,3% в год в сравнении с плацебо [14].

Еще одним весомым доказательством эффективности применения ингибитора АПФ явилось исследование у больных СД типа 2 и микроальбуминурией, в котором было показано, что субгипотензивные дозы рамирилла (1,25 мг в сутки) способны уменьшить протеинурию [15].

Уменьшение протеинурии и степени ХПН у больных СД типа 2 на фоне ингибиторов АПФ было впервые показано в исследовании H.Lebowitz и соавт. в 1994 г. [16].

Ингибиторы АПФ и нефропатия при артериальной гипертензии

АГ приводит к поражению почки двумя основными механизмами: клубочковой ишемии за счет сужения прегломерулярных артерий и перигломерулярного фиброза и увеличения интрагломерулярного давления. Примерно каждый 13-й больной гипертонической болезнью имеет повышение креатинина сыворотки [17]. Ряд исследований продемонстрировал преимущества ингибиторов АПФ перед диуретиками, β-блокаторами и кальциевыми блокаторами у таких пациентов [18]. По данным скрининговых обследований, до 10% больных с мягкой АГ имеют микроальбуминурию, являющуюся независимым фактором риска ряда осложнений [19].

Почечная дисфункция при АГ является постоянно прогрессирующим осложнением, хотя клинически проявляется не сразу. Присутствие почечной недостаточности, даже незначительно выраженной, может существенно изменять фармакокинетику лекарственных препаратов и приводит к их аккумуляции. Это делает актуальным использование у таких пациентов препаратов, имеющих двойной путь выведения, что характерно для такого ингибитора АПФ, как фозиноприл. Это прежде всего справедливо для больных СД, больных пожилого возраста и пациентов черной расы, у которых риск почечной недостаточности максимален [3, 20].

Фозиноприл в отличие от большинства ингибиторов АПФ, которые имеют почечный или преимущественно почечный путь выведения, имеет двойной путь выведения. В норме почечная и печеночная экскреции осуществляют в равных соотношениях, однако при появлении почечной дисфункции доля печеночного пути может возрастать, что препятствует кумуляции препарата. У больных с почечной дисфункцией индекс аккумуляции

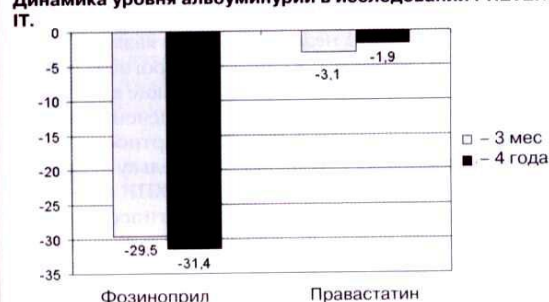
Таблица 1. Механизмы влияния ингибиторов АПФ на функцию почек

Вазодилатация эфферентной артериолы
Снижение внутривенного капиллярного давления
Снижение проницаемости капилляров клубочка
Увеличение площади поверхности фильтрации
Уменьшение:
продукции мезангием макромолекул
продукции факторов роста
продукции аммония
повреждения проксимальных канальцев
реабсорбции натрия
Снижение образования эндотелина, трансформирующего фактора роста бета
Вазодилатация vasa recta

Таблица 2. Сравнительная характеристика путей выведения основных ингибиторов АПФ

Почечный/преимущественно почечный	Двойной и сбалансированный
Беназеприл	Фозиноприл
Каптоприл	
Цилазаприл	
Эналаприл	
Периндоприл	
Квинаприл	
Рамиприл	
Лизиноприл	

Динамика уровня альбуминурии в исследовании PREVEND IT.



препарата почти в 3 раза меньше, чем у эналаприла, и в 6 раз меньше, чем у лизиноприла (табл. 2) [21].

Безопасность применения фозиноприла у пожилых, в том числе высоких доз и сочетанной терапии с гидрохлортиазидом, была показана в исследовании FOPS. Среди 757 больных, участвовавших в исследовании, более чем 75% имели нарушение функции почек по данным лабораторного обследования. При этом число побочных эффектов при лечении не нарастало в группе больных, имеющих более низкие показатели СКФ, в том числе у больных старше 70 лет [22].

Одним из наиболее весомых доказательств собственного нефропротективного эффекта фозиноприла, не связанного со снижением АД, стало завершившееся совсем недавно исследование PREVEND IT (Prevention of Renal Vascular End-Stage Disease Intervention Trial – исследование по профилактике почечной недостаточности и сердечно-сосудистых осложнений) [23]. Основной целью данного исследования была оценка влияния фозиноприла и правастатина на сердечно-сосудистые осложнения и почечную недостаточность у больных с микроальбуминурией, с нормальным уровнем АД и общего холестерина. Исследование включало 854 пациента с микроальбуминурией, которым назначали два исследуемых препарата: правастатин в дозе 40 мг и фозиноприл в дозе 20 мг, каждый из которых имел плацебо-контроль (2x2 факториальный дизайн).

За период наблюдения, который в среднем составил 46 мес, отмечено снижение АД в группах больных, получавших моноприл (на 5,1 и 4,3 мм рт. ст. соответственно), и снижение общего холестерина в группах, получавших

правастатин (43,2 и 45,6 мг/дл соответственно), чего не было отмечено у больных, получавших плацебо.

За первые 3 мес уровень альбуминурии существенно снизился у больных, получавших фозиноприл, что сохранялось на протяжении 4 лет наблюдения. Применение правастатина не сопровождалось изменением микроальбуминурии (см. рисунок).

Число сердечно-сосудистых осложнений снизилось на фоне применения обоих препаратов достоверно. Но при пересчете данных у больных, у которых уровень микроальбуминурии при включении был выше 50 мг/24 ч, снижение числа осложнений на фоне лечения моноприлом было достоверным ($p=0,048$).

В сравнении с плацебо фозиноприл уменьшил риск инсульта, но не влиял на риск инфаркта миокарда. Напротив, правастатин существенно уменьшил риск ишемии миокарда вне зависимости от уровня холестерина, но не влиял на риск инсульта. Это исследование является уникальным, так как оно впервые показало нефропротективные свойства фозиноприла у лиц с нормальным АД и продемонстрировало связь уменьшения альбуминурии с сердечно-сосудистыми осложнениями.

Ингибиторы АПФ и нефропатия при первичных заболеваниях почек

В целом ряде исследований было продемонстрировано, что ингибиторы АПФ способны уменьшать протеинурию и прогрессирование ХПН при гломерулярной патологии [24, 25]. Это справедливо для больных с различной патологией почек и различной стадией ХПН. При этом эффект более выражен при большем уровне протеинурии [24]. Применение ингибитора АПФ у больных с нефротическим синдромом в качестве дополнительного лечения на фоне стандартной иммуносупрессивной терапии приводит к дополнительному снижению протеинурии на 24% [24]. Метаанализ 41 исследования [26], проведенного у больных с ХПН без СД, показал, что ингибиторы АПФ в большей степени уменьшают протеинурию, чем другие АГ-препараты.

Приведенные ранее преимущества фозиноприла как препарата без кумуляции у больных с ХПН полностью справедливы для больных с паренхиматозными заболеваниями почек.

Что касается первичной патологии почек, одним из наиболее крупных исследований стало сравнение фозиноприла и нифедипина ГИТС у больных с паренхиматозными заболеваниями почек и ХПН [27]. В этом исследовании, включившем 241 пациента, у которых за предшествующий год наблюдалось удвоение уровня креатинина плазмы крови, проводилось лечение моноприлом 10–20 мг в сутки в сравнении с нифедипином пролонгированного действия 30–60 мг в сутки. Конечными точками в исследовании выступали удвоение уровня креатинина и необходимость в гемодиализе. Через 3 года наблюдения 36% больных в группе, получавшей нифедипин, и 21% больных ($p<0,05$) в группе, получавшей фозиноприл, достигли конечной точки. При этом уровень протеинурии на фоне лечения фозиноприлом уменьшился на 57% от исходного, в группе терапии нифедипином возрос на 7%. Эти эффекты были отмечены на фоне несколько лучшего контроля АД в группе фозиноприла.

Показания к применению ингибиторов АПФ при патологии почек все больше расширяются. Так, установлено, что лечение фозиноприлом может оказывать положительный эффект на нефропатию, ассоциированную с ВИЧ-инфекцией, как при краткосрочном наблюдении, так и при длительном лечении [28].

С учетом уникальных фармакодинамических свойств фозиноприла, его эффекты оценивали у больных со значимой ХПН и находящихся на гемодиализе. Наиболее крупным исследованием, продемонстрировавшим не только нефропротективные, но и кардиопротективные свойства фозиноприла у больных, получавших гемодиализ, станет исследование FOSIDIAL (рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффектов фози-

ноприла на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность у больных на гемодиализе), планируемое к публикации. В этот проект было включено 397 больных из различных стран Европы и СНГ, получавших гемодиализ 4,8 года. Большинство ингибиторов АПФ не удаляется из плазмы при гемодиализе, в том числе фозиноприл, что еще раз указывает на важность его свойств двойного выведения.

Особенности фармакокинетики фозиноприла дают ему преимущества и в лечении больных ХСН, имеющих почечную недостаточность. Так, при сравнении с эналаприлом и лизиноприлом, при лечении фозиноприлом отмечена значительно меньшая кумуляция препарата (различия в индексе аккумуляции были достоверны) [30].

Ингибиторы АПФ и нефропатия при ожирении

Альбуминурия является достаточно распространенным осложнением ожирения [31]. СКФ у таких пациентов обычно увеличена и наблюдается гиперфилтрация и гиперперфузия почки [32]. Снижение массы тела сопровождается уменьшением протеинурии. Пилотное исследование M.Praga и соавт. показало, что терапия ингибиторами АПФ может уменьшить протеинурию у больных с ожирением той же степени, что и снижение массы тела [33].

Комбинированная терапия и нефропротекция

Поскольку достижение целевого АД у больных с патологией почек более принципиально и в то же время затруднено, то для большинства пациентов требуется использование комбинированной терапии. Основу такого лечения должны составлять ингибиторы АПФ. Среди наиболее рациональных комбинаций следует упомянуть о комбинации с диуретиками и антагонистами кальция. Ранее предполагалось, что оптимальной является комбинация с недигидропиридиновыми антагонистами кальция, в первую очередь с верапамилом [10]. В 2002 г. были опубликованы результаты крупного исследования по оценке комбинированного назначения фозиноприла и амлодипина у больных СД и микроальбуминурией, в котором было показано, что в монотерапии антиальбуминурический эффект закономерно быстрее и лучше наступал на фоне лечения фозиноприлом, но комбинированная терапия была более эффективна в отношении уменьшения альбуминурии в сравнении с обеими группами монотерапии [34].

Ингибитор АПФ с двойным путем выведения фозиноприл уже давно завоевал прочные позиции как препарат выбора у больных с почечной патологией. При этом фармакодинамические исследования продемонстрировали, что сочетанное назначение 20 мг фозиноприла с гидрохлортиазидом в дозе 12,5 мг (комбинированная лекарственная форма – препарат "Фозид", БМС) не сопровождается изменениями фармакокинетики ингибитора АПФ, что также связывается в двойным выведением данного препарата [35]. В связи с этим такая лекарственная комбинация может успешно применяться у больных с почечной дисфункцией.

В последние годы обсуждается вопрос о возможностях комбинированной терапии ингибиторами АПФ и антагонистами рецепторов к ангиотензину II у больных с почечной патологией, поскольку оба класса препаратов показали свои нефропротективные свойства. В 2003 г. в Китае было выполнено исследование с одновременным назначением фозиноприла и лосартана, в котором отмечено уменьшение экскреции альбумина и уровня креатинина при совместном применении этих препаратов [36]. Однако безопасность такой комбинации в отношении эффектов на почечную гемодинамику и возможности нарастания азотемии еще не доказаны.

Заключение

Почка является одним из важных органов-мишеней при артериальной гипертензии. Больные СД и пожилые лица представляют собой особые группы риска по наличию явной или скрытой почечной дисфункции. Это делает актуальным не только применение нефропротектив-

ных препаратов – блокаторов ренин-ангиотензиновой системы при микроальбуминурии и протеинурии, но и использование препаратов с двойным путем выведения для предотвращения возможной кумуляции.

Фозиноприл обладает уникальным метаболизмом среди ингибиторов АПФ, что делает его препаратом выбора у больных с почечной патологией и в группах риска нарушения функции почек. Препарат может с успехом применяться как в монотерапии, так и в комбинации гидрохлортиазидом, в том числе в виде фиксированной комбинации. Кроме того, рациональными могут считаться комбинации с антагонистами кальция и, возможно, с антагонистами рецепторов к ангиотензину II.

Литература

1. Mac Mahon NB, Cauman S. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood pressure lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *BPLTCT. Lancet* 2004; 345: 1076–8.
2. Koch M, Thomas B, Tschöpe E et al. Survival and predictors of death in dialyzed diabetic patients. *Diabetologia* 1993; 10: 1515–6.
3. Walker WG, Cutler J, Neuwerth R et al. Blood pressure and renal function in the Multiple Factor Intervention Trial (MRFIT). *J Hypertens* 1990; 8 (Suppl. 3): VA.3.
4. Kafetz K. Renal impairment in the elderly: a review. *J R Soc Med* 1983; 76: 398–401.
5. Hasslacher C, Ritz E, Wabl P et al. Similar risks of nephropathy in patients with type I and type II diabetes mellitus. *Nephrol Dialysis Transpl* 1994; 9: 1097–102.
6. Biesenbach G, Janco O, Zazgornic J. Similar rate of progression in the predialysis phase in type I and type II diabetes mellitus. *Nephrol Dialysis Transpl* 1993; 36: 1071–8.
7. Deedwania PC. Hypertension and diabetes: new therapeutic options. *Arch Intern Med* 200; 160: 1985.
8. Friedman JR, Norman DC, Yoshikawa TT et al. Correlation of estimates renal function parameters versus 24-hour creatinine clearance in ambulatory elderly. *J Am Geriatr Soc* 1989; 37: 145–9.
9. Rostand SG, Brown G, Kirk KA et al. Renal insufficiency in treated hypertensive patients. *N Eng J Med* 1989; 320: 684–8.
10. Hall AS. Ace inhibition and target organ protection 1998; Hoechst Marion Roussel. Chapter 7.
11. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP et al. The effect of ACE inhibition on diabetic nephropathy. *N Eng J Med* 1993; 329: 1456–62.
12. Viberti GC, Mogenson CE, Groop LC et al. Effects of captopril on progression of clinical proteinuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *JAMA* 1994; 271: 275–9.
13. Laffel LMB, McGill B, Gans DG et al. The beneficial effect of ACE with captopril on diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes mellitus. *Am J ed* 1995; 99: 497–504.
14. Ravid M, Lang R, Rachmani R et al. Long-term renoprotective effect of ACE inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1996; 156: 286–9.
15. Trevisan R, Tiergo A. Effect of low-dose ramipril on microalbuminuria in normotensive or mildly hypertensive non-insulin diabetic patients. *Am J Hypertension* 1995; 8: 876–83.
16. Leborvitz HE, Weigmann TB, Nnaan A et al. Renal protective effects of enalapril in hypertensive NIDDM: role of baseline albuminuria. *Kidney Int* 45: S150–S155.
17. Penegre TV, Klag MJ, Feldman HI et al. Projections of hypertension-related renal disease in middle-aged residents of the United States. *JAMA* 1993; 269: 1272–7.
18. Ruilope LM, Alcazar JM, Hernandez E et al. Long-term influence of antihypertensive therapy on microalbuminuria in essential hypertension. *Kidney Int* 1994; 45: 171–3.
19. Martinez M, Moreno A, Aguirre A et al. Frequency and determinants of microalbuminuria in mild hypertension: a primary-care-based study. *J Hypertension* 201; 19: 319–26.
20. Debusmann ER, Pujadas JO, Labn W et al. Influence of renal function on the pharmacokinetics of ramipril. *Am J Cardiol* 1987; 59: 70D–78D.
21. White CM. Pharmacologic, pharmacokinetic and therapeutic differences among ACE inhibitors. *Pharmacotherapy* 1998; 18: 588–98.
22. Veller W. Treatment of Senile hypertension. The fosinopril in old patients study. *AJH* 1997; 10: 255S–261S.
23. Diercks GF, Janssen WM, van Boven AJ. Rationale, design, and baseline characteristics of a trial of prevention of cardiovascular and renal disease with fosinopril and pravastatin in nonhypertensive, nonhypercholesterolemic subjects with microalbuminuria (the Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease Intervention Trial [PREVEND IT]). *Am J Cardiol* 2000 Sep 15; 86 (6): 635–8.
24. Costanzi S, Fulignati P, Passalacqua S et al. Nephritic syndrome and ACE inhibitors. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 706–7.
25. Rodicio JL, Praga M, Alcazar JM. Effects of ACE inhibitors on the progression of renal failure and proteinuria in humans. *J Hypertens* 1989; 7: 543–9.
26. Cansevoort RT, Shuter WL, Hemmelder MG et al. Antiproteinuric effect of blood pressure lowering agents: a metaanalysis of clinical trials. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1963–74.
27. Ruilope MR, Aranda AP, Diez SJ et al. A random comparison of fosinopril and nifedipine GITS in patients with primary renal disease. *J Hypertens* 2001; 10: 1871–6.
28. Wei A, Burns GC, Williams BA et al. Long-term renal survival in HIV-associated nephropathy with angiotensin-converting enzyme inhibition. *Kidney Int* 2003; 64: 1462–71.
29. Zannad F, Kessler M, Grunfeld JP, Thuilliez C. FOSINOPRIL in DIALysis Investigators. FOSIDIAL: a randomised placebo controlled trial of the effects of fosinopril on cardiovascular morbidity and mortality in haemodialysis patients. Study design and patients' baseline characteristics. *Fundam Clin Pharmacol* 2002; 16: 353–60.
30. Greenbaum R, Zucchielli P, Caspi A et al. Comparison of the pharmacokinetics of fosinoprilat with enalaprilat and lisinopril in patients with congestive heart failure and chronic renal insufficiency. *Br J Clin Pharmacol* 2000 Jan; 49 (1): 23–31.
31. Goldszter R, Iruine G. Renal function on prolonged obesity. *Kidney Int* 1989; 25: 165–9.
32. Stockholm KH. Increased glomerular filtration rate and adrenocortical function in obese women. *Int J Obes* 1980; 4: 57–63.
33. Praga M, Hernandez E, Andres et al. Effects of body weight loss and captopril treatment of proteinuria associated with obesity. *Nephrol* 1995; 70: 35–41.
34. Fogari R, Zoppi R, Rinaldy A et al. Effects of amlodipine fosinopril combination on microalbuminuria in hypertensive type 2 diabetes patients. *Am J Hypertens* 2002; 15: 1042–9.
35. O'Grady P, Yee KT, Linz R, Mangold B. Fosinopril/hydrochlorothiazide: single dose and steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48: 375–81.
36. Huang YH, Wang HT, Zhu Qz et al. Combination therapy with losartan and fosinopril for elderly diabetic nephropathy. *Di Yi Jun Da Xue Bao* 2003; 23: 963–5.