

Место блокаторов РАС в нефропротективной стратегии при хронической болезни почек (Обзор литературы)

А.Ю. Николаев, В.М. Ермоленко

Кафедра нефрологии и гемодиализа РМА ПО, г. Москва

Nephroprotective effects of antagonists of RAS in chronic kidney disease Review

A. Yu. Nikolaev, V. M. Ermolenko

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, нефропротекция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы АТ1-рецепторов ангиотензина II, острая почечная недостаточность, резистентность к блокаторам РАС.

Представлен обзор литературы, посвященный клиническим аспектам применения блокаторов РАС при хронической болезни почек. Анализируется связь антигипертензивного и антипротеинурического эффектов – ведущих механизмов нефропротекции. Рассматриваются факторы риска осложнений терапии, а также проблема резистентности, связанная с феноменом «ускользания» альдостерона и ренина от блокаторов РАС.

The review concerns nephroprotective (antihypertensive and antiproteinuric) effects of blockers of angiotensin II receptor and of ACE inhibitors in patients with chronic kidney disease. Complications of treatment with RAS antagonists including early and late onset acute renal failure and their association with aldosterone and renin escape are discussed.

Key words: chronic kidney disease, nephroprotection, ACE inhibitors, blockers of AT1-receptors of angiotensin II, acute kidney failure, resistance to RAS blockers.

1. Нефропротективная стратегия и блокаторы РАС

Нефропротективная стратегия направлена на неспецифические механизмы прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) – артериальную гипертензию (АГ), нарушения почечной гемодинамики и протеинурию. Указанный нефропротективный эффект достигается как при лечении блокаторами РАС (ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента – иАПФ, блокаторами АТ1-рецепторов АП БРА), так и при применении блокаторов кальциевых каналов, бета-1-адреноблокаторов, агонистов имидазолиновых рецепторов, тиазидоподобных диуретиков. По данным метаанализа J. Casas и соавт. [16], важным механизмом, замедляющим прогрессирование ХБП, является антигипертензивное действие, снижающее протеинурию. С другой стороны, в ряде исследований не было обнаружено зависимости между антигипертензивным и антипротеинурическим эффектами блокаторов РАС [19, 24, 31].

Частота АГ при ХБП по сравнению с популяцией в 2 раза выше, и, по данным KEEF study Национального почечного фонда (NKF) США, 70% больных ХБП информированы об АГ и получают антигипертензивную терапию, однако контроль АГ с достижением целевого АД сегодня остается сложной задачей и возможен менее чем у 15% пациентов [52, 59] (табл. 1). Тем не менее при ХБП, включая диабетическую нефропатию (ДН), систематическое применение антигипертензивных препаратов (в первую очередь – блокаторов РАС), несмотря

Таблица 1
Особенности АГ в популяции и при ХБП (NKF, США)

Анализируемые группы	Особенности артериальной гипертензии и ее лечения			
	частота АГ (%)	не знают об АГ (%)	получают лечение АГ (%)	достигают целевого АД (%)
Популяция взрослых	43,4	55	45	60
ХБП	86,2	80	70	13,2

на неполный контроль АГ, снижает скорость утраты фильтрационной функции и риск исхода в терминальную стадию ХБП в 3–5 раз, удлиняя додиализный период на 3–5 лет [5, 18, 24]. Эффективность блокаторов РАС при вторичной профилактике ОНМК доказана в исследовании PROGRESS [50] в группе больных с АГ и у нормотензивных пациентов. Продemonстрировано снижение риска ОНМК более чем на 20% как на фоне 5-летнего лечения ХБП лозартаном, так и эпросартаном [66]. Приведенные данные предполагают наличие независимых от коррекции АГ механизмов нефропротекции, окончательно не изученных как в эксперименте, так и в клинике [6, 22, 23, 67].

2. Антипротеинурический эффект блокаторов РАС

Данные исследований ALLHAT [51] и ONTARGET [41] не

Адрес для переписки: 125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5, корп. 20. Кафедра нефрологии и гемодиализа РМА ПО
Телефон: (495) 945-49-01. В.М. Ермоленко; (903) 152-27-27, (495) 959-04-47. А.Ю. Николаев
E-mail: nephrology@mail.ru

выявили преимущества применения блокаторов РАС в 1–2-й стадиях ХБП. При сравнении эналаприла с индапамидом [35], с нисолдипином [62], а также комбинации трандолаприл + верапамил с монотерапией верапамилем [54] нефропротективные эффекты (антигипертензивный и стабилизирующий функцию почек) оказались сопоставимыми. Однако в 3–4-й стадиях ХБП блокаторы РАС по сравнению с антигипертензивными препаратами других групп в большей степени снижают риск развития терминальной стадии ХБП и ее сердечно-сосудистых осложнений вследствие существенно более выраженного антипротеинурического действия [26]. В многоцентровом исследовании ADVANCE [7], включавшем более 11 000 больных ДН, при сравнении с антигипертензивными препаратами других групп применение периндоприла в сочетании с индапамидом привело к снижению протеинурии (микроальбуминурии) и сопровождалось уменьшением сердечно-сосудистой смертности и замедлением темпов ХБП на 21%.

Замедляющий утрату функции почек эффект иАПФ, наблюдающийся при ХБП, в большой степени связан со снижением протеинурии [26, 53, 55]. По данным исследований REIN и AASK [68], наибольший нефропротективный эффект наблюдается у рамиприла, высокие дозы которого обладают максимальным антипротеинурическим действием.

У БРА по сравнению с иАПФ более выражен антипротеинурический эффект, усиливающийся с увеличением дозы БРА и связанный с более полной ингибцией действия АП. Замедление риска развития терминальной уремии на 20–30% при ДН было продемонстрировано при применении лозартана [66, 69], ирбесартана [11, 45], валсартана [65], кандесартана [38], телмисартана. Телмисартан, наиболее липофильный БРА, обладающий максимальным антипротеинурическим эффектом по сравнению с другими БРА (валсартаном, лозартаном), уменьшает риск трансформации микроальбуминурии в протеинурию [34], не уступает эналаприлу и рамиприлу по нефропротективному эффекту, но реже приводит к осложнениям [14, 51].

3. Связь антигипертензивного и антипротеинурического эффектов

По данным многих исследований [56, 60, 68], коррекция АГ тормозит скорость прогрессирования ХБП и исход в терминальную уремию только в том случае, когда сопровождается снижением протеинурии. Степень снижения АД при ХБП должна быть тем выраженнее, чем выше протеинурия, сохраняющаяся на фоне лечения блокаторами РАС, имеющая неблагоприятное прогностическое значение [56, 57, 70]. Ряд авторов рекомендуют более интенсивное (ниже возрастной нормы) снижение амбулаторного АД, выявляя зависимость между степенью снижения АД и уменьшением риска исхода в терминальную стадию ХБП, а также смертности от ИБС и ОНМК. По данным J. Forman и соавт. [20], снижение АД ниже 120/70 мм рт. ст. у больных недиабетическими нефропатиями ведет к дальнейшему уменьшению протеинурии с увеличением почечной выживаемости.

По данным G. Wolf и соавт. [67], снижение АД ниже принятой «нормы» при ХБП может увеличивать общую смертность и риск исхода в терминальную уремию, поскольку при ХБП необычно высока частота «white coat hypertension» (эффект «белого халата»), обнаруживаемой у 1/3 больных [37]. Ошибочная трактовка почечной амбулаторной АГ приводит к острой ишемии почек, ЦНС и миокарда, что особенно

опасно при ИНСД [30]. По рекомендациям NKF (2007) и Всероссийского общества кардиологов (2007) оптимальным при диабете (включая ДН) целевым АД является уровень 130/80 мм рт. ст. [5].

4. Данные о безопасности блокаторов РАС

Применение блокаторов РАС у больных ХБП связано с повышенным риском развития гиперкалиемии, усугубления анемии, сосудистого коллапса, ОПН. Один и тот же механизм, активируемый блокаторами РАС, может проявляться как нефропротективным, так и побочным эффектами. Так, обусловленное ингибцией АПФ повышение в почечной ткани концентрации тетрапептида N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline (Ac-SDKP), с одной стороны, индуцирует антипротеинурический эффект, с другой – уменьшает антианемическое действие эритропоэтина [47, 70]. Накопление в крови брадикинина с антигипертензивным и антифиброгенным эффектом может сопровождаться нарастанием продукции альдостерона, осложняться упорным кашлем, привести к отеку Квинке или коллапсу (анафилактоидному шоку) [3].

По данным CDC (US Centers for Disease control and Prevention) и NHANES III в США [17], за последние 20 лет наблюдается рост в популяции удельного веса больных ХБП на 2%, а также увеличение частоты ОПН, опережающее темпы заболеваемости диабетом и совпадающее по времени с началом широкого применения блокаторов РАС [27].

Преренальная ОПН, развивающаяся при двустороннем стенозе почечных артерий в первые сутки назначения блокаторов РАС, как правило, обратима после их отмены [1, 4] (табл. 2). У больных в 3–4-й стадиях ХБП в отсутствие стеноза почечных артерий ассоциированный с началом лечения блокаторами РАС прирост креатинина крови не более чем на 30%, согласно международным рекомендациям, не требует отмены иАПФ (табл. 2). В последующие 3–4 мес. лечения иАПФ функция почек восстанавливается до исходного уровня, и в дальнейшие 3 года блокаторы РАС замедляют скорость утраты КФ почти в 9 раз [13]. У 25% больных ХСН с низкой фракцией выброса и нормальным или сниженным АД иАПФ вызывают преренальную ОПН [28].

Наряду с упомянутыми формами ранней преренальной ОПН приводятся описания необратимой ОПН, осложняющей длительное применение комбинации иАПФ с БРА (late onset renal failure from angiotensin blockade – LORFFAB) [42]. Среди приведенных в литературе 14 исследований, посвященных LORFFAB, в 11 из них длительно использовалась комбинация иАПФ с БРА [43]. При LORFFAB не обнаруживался стеноз почечных артерий; она чаще развивалась в возрасте старше 65 лет, нередко была ассоциирована с рентгеноконтрастной ангиографией [21, 29], кардиохирургическими операциями [10], приемом НПВС [42], фосфата натрия – для подготовки к колоноскопии [58] (табл. 2).

К недостаткам исследований COOPERATE и AIPRD, обнаруживших нефропротективный эффект монотерапии иАПФ или комбинации иАПФ + БРА, относятся короткие сроки наблюдения (менее 3 лет), преобладание в анализируемых группах больных ХБП моложе 55 лет, а также использование доз блокаторов РАС ниже среднетерапевтических. В поздних, более длительных исследованиях была продемонстрирована возможность ускоряющего влияния блокаторов РАС на темпы прогрессирования ХБП у лиц старше 65 лет. Исследование ALLHAT показало, что скорость прогрессирования ДН при лечении лизиноприлом выше, чем в группе,

Таблица 2

Особенности ранней и отсроченной ОПН, ассоциированной с лечением блокаторами РАС

Индукторы ОПН и ее особенности	Формы и обратимость ОПН		
	Ранняя ОПН при ИБП	Ранняя ОПН в 3–4-й стадиях ХБП	Отсроченная ОПН – LORFFAB
Блокаторы РАС, индуцирующие ОПН	иАПФ	иАПФ	иАПФ + БРА
Ассоциация с другими препаратами и исследованиями	С салуретиками	С салуретиками	С коронарографией (рентгеноконтрастные средства), НПВС, колоноскопией (фосфатом натрия)
Прирост креатинина	>30%	<30%	>30%
Билатеральный стеноз а. renalis	+	–	–
Обратимость ОПН	После отмены иАПФ	При продолжении лечения иАПФ	Не характерна
Потребность в экстренном ГД	Редко	Редко	Часто

Таблица 3

Снижение ответа на блокаторы РАС и пути его преодоления

Причины снижения ответа на блокаторы РАС	Препараты, повышающие чувствительность к блокаторам РАС
Гиперволемиа с задержкой натрия	Петлевые и тиазидные диуретики
АПФ-независимый синтез АП	Блокаторы АТ1-рецепторов, иАПФ + БРА
Гиперсимпатикотония	Моксонидин, бета-1-блокаторы, карведилол
«Ускользание» альдостерона от блокаторов РАС	Спиринолактоны: верошпирон, эплеренон
«Ускользание» ренина от блокаторов РАС	Бета-1-адреноблокаторы, аналоги вит. D, прямые ингибиторы ренина: алискирен
Курение	Отказ от курения
НПВС (включая аспирин)	Отмена

леченной хлорталидоном. При популяционном исследовании больных ИНСД S. Suissa и соавт. [64] установили, что применение в течение 3 лет иАПФ увеличивает риск исхода в терминальную стадию ХБП более чем в 4 раза. По данным исследования ONTARGET [41], в конце наблюдения (56 мес.) группа с комбинированным лечением (рамиприл + телмигрант), несмотря на снижение АД и протеинурии, характеризовалась большей частотой исхода в диализную стадию ХБП по сравнению с монотерапией рамиприлом. По данным метаанализа 23 исследований [33], при комбинированной терапии (иАПФ + БРА), в сравнении с монотерапией иАПФ, было достигнуто дополнительное уменьшение протеинурии на 15–20%, однако скорость утраты КФ не уменьшалась ниже 4–5,5 мл/мин/год.

Указанные побочные эффекты и осложнения могут быть обусловлены формированием резистентности к блокаторам РАС при ХБП с гиперпродукцией альдостерона, ренина, задержкой натрия и гиперсимпатикотонией (табл. 3).

В основе феномена «ускользания» альдостерона от действия блокаторов РАС лежит активация продукции альдостерона вследствие неполной блокады РАС с АПФ-независимым синтезом АП (иАПФ), а также накопления АП с активацией БРА АТ1-рецепторов [24, 57] (табл. 3). Другими стимуляторами синтеза альдостерона являются гиперкалиемия, гиперпаратиреоз, повышение уровня брадикинина, ЕТ-1, катехоламинов. Характерно нарастание АД и протеинурии с ускорением прогрессирования ХБП и фиброза миокарда. Присоединение к иАПФ спинолактонов снижает АД, протеинурию, замедляет темпы ХБП и фиброза миокарда [9, 49], но может привести к гиперкалиемии [18], частота развития которой зависит от дозы спинолактона.

Сниженный ответ на блокаторы РАС часто связан с прогрессирующей гиперволемией и задержкой Na. Ограничение в диете хлорида натрия в сочетании с адекватной терапией салуретиками, активируя РАС и АТ1-рецепторы, может восстановить чувствительность к иАПФ и БРА [2]. Для преодоления резистентности к блокаторам РАС, связанной

с гиперсимпатикотонией, кроме отказа от курения, необходимо присоединение препаратов с симпатолитическими свойствами – моксонидина, бета-1-адреноблокаторов и альфа-бета-1-адреноблокаторов – карведилола [15, 44] (табл. 3).

Длительное лечение блокаторами РАС может индуцировать почечный синтез ренина с экспрессией почечных прорениновых рецепторов – феномен «ускользания ренина» от влияния блокаторов РАС [40, 63]. Как прямой ингибитор ренина алискирен, так и эналаприл в одинаковой степени снижают концентрацию в крови АП, но при длительном применении эналаприл, в сравнении с алискиреном, индуцирует более чем 15-кратный рост уровня ренина плазмы [12]. По антигипертензивному эффекту алискирен превосходит гидрохлотиазид, а по антипротеинурическому эффекту сопоставим с иАПФ и БРА и отличается от них более низкой частотой побочных эффектов [46, 48]. По данным исследования AVOID [46], присоединение алискирена к лозартану приводит к дополнительному снижению протеинурии на 20% у больных ДН.

Таким образом, задачам нефропротекции в наибольшей степени отвечают блокаторы РАС, обладающие выраженным антигипертензивным и антипротеинурическим эффектом.

Эффективность и безопасность применения блокаторов РАС должна основываться на разработке патогенетически обоснованных показаний и противопоказаний к терапии, применении методов, нейтрализующих феномен «ускользания» альдостерона, АП и ренина и нормализующих водно-электролитный баланс.

Комбинированная терапия (иАПФ + БРА) ХБП должна проводиться по строгим показаниям, особенно у больных пожилого возраста (старше 65 лет), с динамическим контролем содержания креатинина в сыворотке крови.

Литература

1. Ермоленко В.М., Николаев А.Ю. Лекарственная острая почечная недостаточность // Острая почечная недостаточность: Руководство для

врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. С. 130–137.

2. Мухин Н.А., Фомин В.В. Нефропротективная стратегия // Нефрология: Учебное пособие для послевузовского образования / Под ред. Е.М. Шиловой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. С. 629–644.

3. Праскурничий Е.А. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента // Рациональная фармакотерапия в нефрологии: Руководство для врачей / Под ред. Н.А. Мухина, Л.В. Козловской, Е.М. Шиловой. М.: Литтерра, 2006. С. 107–117.

4. Швецов М.Ю., Фомин В.В., Кутырина И.М. Ишемическая болезнь почек // Нефрология: Учебное пособие для послевузовского образования / Под ред. Е.М. Шиловой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. С. 442–455.

5. Шестакова М.В., Дедов И.И. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. М.: Медицинское информационное агентство, 2009. 482 с.

6. Adamczak M., Gross M.L., Krtil J. Reversal of glomerulosclerosis after high dose enalapril in subtotaly nephrectomized rats // *J Am Soc Nephrol*. 2003. Vol. 14. P. 2833–2842.

7. ADVANCE collaborate group. Effect of fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus // *Lancet*. 2007. Vol. 10. P. 140–167.

8. Agarwal R., Andersen M.J. Prognostic importance of clinic and home blood pressure recordings in patients with CKD // *Kidney Int*. 2006. Vol. 69. P. 406–411.

9. Aldiger J.S., Kanjanbuchi T., Ma L.I. Regression of existing glomerulosclerosis by inhibition of aldosterone // *J Am Soc Nephrol*. 2005. Vol. 16. P. 3306–3314.

10. Arora P., Pajagopalam S., Ranjan R. Preoperative use of ACEI/angiotensin receptor blockers is associated with increased risk for acute kidney injury after cardiovascular surgery // *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008. Vol. 3. P. 1266–1273.

11. Atkins R.C., Briganti E.M., Lewis J.B. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes and overt nephropathy – IDNT // *AJKD*. 2005. Vol. 45. P. 281–287.

12. Azizi M., Menard J., Bissery A. Pharmacologic demonstration of the synergistic effects of a combination of the renin inhibitor aliskiren and the ATI receptor antagonist valsartan on the AII-renin feedback interruption // *J Am Soc Nephrol*. 2004. Vol. 15. P. 3126–3133.

13. Bakris G.L., Weir M.R. ACEI-associated elevations of serum creatinine // *Arch Int Med*. 2000. Vol. 160. P. 685–693.

14. Barnett A.H., Bain S., Bouter P. Angiotensin-receptor blockade versus ACE inhibition in type 2 diabetes and nephropathy – DETAIL // *N Engl J Med*. 2004. Vol. 351. P. 1952–1961.

15. Blankestijn P.I. Sympathetic activity in CKD // *NDT*. 2004. Vol. 19. P. 1354–1357.

16. Casas J.P., Chua W., Loukogeorgakis S. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on the renal outcomes: systematic review and meta-analysis // *Lancet*. 2005. Vol. 366. P. 2026–2033.

17. CDC (Centers for Disease Control and Prevention) for kidney disease – US, 1980–2005 // *Morb Mortal Wkly Rep*. 2008. Vol. 57. P. 309–312.

18. Chrysostomou A. Hyperkalemia in chronic kidney disease // *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006. Vol. 1. P. 256–262.

19. EUCLID study coordination center. Differences in albumin excretion rate response to lisinopril by ACE genotype in IDDM // *Diabetologia*. 1996. Vol. 39. P. 60.

20. Forman J.P., Brenner B.M. Hypertension and microalbuminuria: the bell tolls for thee // *Kidney Int*. 2006. Vol. 69. P. 22–28.

21. From A.A., Bartholmai B.J., Williams A.W. Mortality associated with nephropathy after radiographic exposure // *Mayo Clin. Proc*. 2008. Vol. 83. P. 1095–1100.

22. Fujihara C.K., Velho M., Malheiros D.M. An extremely high dose of losartan affords superior renoprotection in the remnant model // *Kidney Int*. 2005. Vol. 67. P. 1913–1924.

23. Griffin K.A., Bidani A.K. Progression of renal disease: renoprotective specificity of RAS blockade // *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006. Vol. 1. P. 1054–1065.

24. Heart Outcomes Prevention Evaluation study. Effects of ramipril on cardiovascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy // *Lancet*. 2000. Vol. 355. P. 253–259.

25. Hollenberg N.K. Aldosterone in the development and progression of renal injury // *Kidney Int*. 2004. Vol. 66. P. 1–9.

26. Jafar T.H., Stark P.C., Schmid C.H., Landa M. AIPRD study group: progression of CKD: the role of BP control, proteinuria and ACE inhibition. A patient-level meta-analysis // *Ann Int Med*. 2003. Vol. 139. P. 244–252.

27. Jones C.A., Krolewski A.S., Rogus J., Xue J. Epidemic of ESRD in people with diabetes in the US population: do we know the cause? // *Kidney Int*. 2005. Vol. 67. P. 1684–1691.

28. Knight E.L., Glynn R.L., McIntyre K.M. Predictors of decreased renal

function in patients with heart failure during ACE inhibitor therapy. Results of the Study of Left Ventricular Dysfunction – SOLVD // *Am Heart Dis*. 1999. Vol. 138. P. 849–855.

29. Komenda P., Zalunardo N., Burnett S. Conservative outpatient renoprotection protocol in patients with low GFR undergoing contrast angiography: a case series // *Clin Exp Nephrol*. 2007. Vol. 11. P. 209–213.

30. Kovacsdy C.P., Trivedi B.K., Kalantar-Zadeh K. Association of low BP with increased mortality in patients with moderate to severe CKD // *NDT*. 2006. Vol. 21. P. 1257–1262.

31. Laverman G.D., Anderson S., Rossing P. Renoprotection with and without blood pressure reduction // *Kidney Int*. 2005. Vol. 67 (Suppl. 94). P. 54–59.

32. Locatelli F., Carbani I., Maschino G. Long-term progression of CKD in the AIPRI Extension study // *Kidney Int*. 1997. Vol. 52 (Suppl. 63). P. 63–66.

33. Mackinnon M., Shurraw S., Akbari A., Knoll G. Combination therapy with angiotensin receptor blocker and ACE inhibitor in proteinuric renal disease: a systematic review // *AJKD*. 2006. Vol. 48. P. 8–20.

34. Makino H., Hakeda M., Babazono T. Microalbuminuria reduction with telmisartan in normotensive and hypertensive Japanese patients with type 2 diabetes: the INNOVATION study // *J Hypertens Res*. 2008. Vol. 31. P. 657–664.

35. Marre M., Fernandez M., Garsia-Puig J. Value of natriuretic SR in hypertensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria – NESTOR // *J Hypertens Res*. 2002. Vol. 20 (Suppl. 4). P. 338–342.

36. McMurrey J.J.V., Pitt B. Effects of oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with symptomatic heart failure // *Circulation-Heart Failure*. 2008. Vol. 1. P. 17–24.

37. Minutolo R., Borelli S., Scigliano R. Prevalence and clinical correlates white coat hypertension in CKD // *NDT*. 2007. Vol. 22. P. 2217–2223.

38. Mogensen C.E., Viberti G.C., Halimi S. Randomized controlled trial of dual blockade of RAS in patients with hypertension, microalbuminuria and NIDDM: the candesartan and lisinopril microalbuminuria study – CALM // *Brit Med J*. 2000. Vol. 321. P. 1440–1444.

39. Nakao N., Yoshimura A.S., Morta H. Combination treatment of angiotensin II receptor blocker and ACE inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE) // *Lancet*. 2003. Vol. 361. P. 117–124.

40. Nguyen G. The (pro)renin receptors: pathophysiological roles in cardiovascular and renal pathology // *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2007. Vol. 16. P. 129–133.

41. ONTARGET investigators. Yusuf S., Teo K.K., Pogue J. Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk of vascular events // *N Engl J Med*. 2008. Vol. 358. P. 1547–1559.

42. Onuigbo M.A., Onuigbo N.T. Late-onset renal failure from angiotensin blockade (LORFFAB) in 100 CKD patients // *Int Urol Nephrol*. 2008. Vol. 40. P. 233–239.

43. Onuigbo M.A. Analytical review of the evidence for renoprotection by renin-angiotensin-aldosterone system blockade in CKD – a call for caution // *Nephron*. 2009. Vol. 113. P. 63–70.

44. Orth S.R., Schroeder T., Ritz E. Effect of smoking on renal function in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus // *NDT*. 2005. Vol. 20. P. 2414–2419.

45. Parving H.H., Lehnert H., Brochner-Mortensen M.C. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes – IRMA-II // *N Engl J Med*. 2002. Vol. 345. P. 870–878.

46. Parving H.H., Persson F. AVOID study. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy // *N Engl J Med*. 2008. Vol. 358. P. 2433–2446.

47. Peng H., Carretero O.A., Vuljaj N. ACE inhibitors: a new mechanism of action // *Circulation*. 2005. Vol. 112. P. 2436–2445.

48. Persson F., Rossing P., Schjoedt K.J. Time course of the antiproteinuric and antihypertensive effects of direct renin inhibitors in type 2 diabetes // *Kidney Int*. 2008. Vol. 73. P. 1419–1425.

49. Pitt B., Remme W.J., Zannad F. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction // *N Engl J Med*. 2003. Vol. 348. P. 1309–1321.

50. PROGRESS collaborative group. Randomized trial of perindopril-based BP-lowering regimen among 6105 patients with previous stroke // *Lancet*. 2001. Vol. 358. P. 1033–1041.

51. Rahman M., Pressel S., Davis B.R. Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with ACEI or calcium channel blocker versus diuretics: a report of ALLHAT trial // *Arch Int Med*. 2005. Vol. 165. P. 936–946.

52. Rao M.V., Qiu Y., Wang C. Hypertension and CKD: Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999–2004 // *AJKD*. 2008. Vol. 51. P. 30–37.

53. Ruggenenti P., Perna A., Benini R. In chronic nephropathies prolonged ACE inhibition can induce remission. Investigation of GISEN group // *J Am Soc Nephrol*. 1999. Vol. 10. P. 997–1006.

54. Ruggenenti P., Fassi A., Ilieva A. Preventing microalbuminuria in

- type 2 diabetes – BENEDICT // *N Engl J Med*. 2004. Vol. 351. P. 1941–1951.
55. Ruggenenti P, Perna A, Loriga G. REIN-2 study group. Blood pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic CKD // *Lancet*. 2005. Vol. 365. P. 939–946.
56. Ruilope L.M., Segura J. Blood pressure lowering or selection of antihypertensive agents: which is more important? // *NDT*. 2006. Vol. 21. P. 843–845.
57. Rump L.Ch. Secondary rise of albuminuria under ATI-receptor blockade – what is the potential role of aldosterone escape? // *NDT*. 2007. Vol. 22. P. 5–8.
58. Russmann S., Lamerato L., Marfatia A. Risk of impaired renal function after colonoscopy: a cohort study in patients receiving either oral sodium phosphate or polyethylene glycol // *Am J Gastroenterol*. 2007. Vol. 102. P. 2655–2663.
59. Sarafidis P.A., Li S., Chen S.C. Hypertension awareness, treatment and control in CKD // *Am J Med*. 2008. Vol. 121. P. 332–340.
60. Sarnak M., Greene T., Wang X. The effect of lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the MDRD study // *Ann Int Med*. 2005. Vol. 142. P. 342–351.
61. Schmieder R.E., Delles C., Mimran A. Impact of telmisartan versus ramipril on renal endothelial function in patients with hypertension and type 2 diabetes – TRENDY // *Diabetes Care* 2007. Vol. 30. P. 1351–1356.
62. Schrier R.W., Estacio R.O., Esler A. Effects of aggressive BP control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes // *Kidney Int*. 2002. Vol. 61. P. 1086–1097.
63. Seegall L., Covic A., Goldsmith D.J.A. Direct renin inhibitors: the dawn of a new era, or just a variation on a theme? // *NDT*. 2007. Vol. 22. P. 2435–2439.
64. Suissa S., Hutchinson T., Brophy J.M., Kezouh A. ACE-inhibitor use and the long-term risk of renal failure in diabetes // *Kidney Int*. 2006. Vol. 69. P. 913–919.
65. Viberti G., Wheeldon N.M. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes: a BP independent effect – MARVAL // *Circulation*. 2002. Vol. 106. P. 672–678.
66. Wachtell K., Ibsen H., Olsen M.H. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study // *Ann Int Med*. 2003. Vol. 139. P. 901–906.
67. Wolf G., Ritz E. Combination therapy with ACE inhibitors and AII receptor blockers to halt progression of chronic kidney disease: pathophysiology and indications // *Kidney Int*. 2005. Vol. 67. P. 799–812.
68. Wright Jr, Bakris G., Greene T. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results of the AASK trial // *JAMA*. 2002. Vol. 288. P. 2421–2431.
69. De Zeeuw D., Remuzzi G., Parving H.H. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL // *Kidney Int*. 2004. Vol. 65. P. 2309–2320.
70. Zhu S., Liu Y., Wang L. TGF-beta-1 is associated with kidney damage in patients with essential hypertension: renoprotective effect of ACE inhibitor and/or AII receptor blocker // *NDT*. 2008. Vol. 23. P. 2941–2946.

Получено: 8.12.09
Принято к печати: 3.02.10