© С.В.Дятлова, А.Н.Шишкин, 1997
УДК 616.611-002.2+616.12-008.331.1]-085.275

С.В.Дятлова, А.Н.Шишкин

ЭДНИТ (ИНГИБИТОР АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА) В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

EDNYT (ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITOR) IN TREATMENT OF PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION AND CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Кафедра внутренних болезней № 2 Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И.Мечникова, Россия

РЕФЕРАТ

Обследовано 54 больных эссенциальной гипертензией (ЭГ) и хроническим гломерулонефритом с артериальной гипертензией (АГ), в возрасте от 18 до 60 лет, леченных ингибитором ангиотензинпревращающего фермента эднитом (эналаприла малеат). Терапия эднитом проводилась больным со стабильной, высокой, резистентной к предшествующей терапии АГ. Дозы, необходимые для достижения достаточного антигипертензивного эффекта, колебались от 5 до 40 мг/сут. Продолжительность лечения составила в среднем 4 нед. При лечении эднитом отмечены достоверное увеличение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на 20%, снижение протеинурии (на 68%), уменьшение содержания мочевой кислоты (на 15%) и выраженности микрогематурии. У этих больных наблюдалось снижение уровня артериального давления (систолического — на 24%, диастолического — на 15%). Эднит хорошо стабилизировал уровень артериального давления в течение суток. У всех пациентов отмечено улучшение субъективного состояния, была хорошая переносимость препарата, не было аллергических реакций. Проведенное исследование не подтвердило наличия корреляций между морфологической формой гломерулонефрита и эффективностью лечения. Таким образом, использование эднита у больных хроническим гломерулонефритом с АГ и у больных ЭГ показало достаточно высокую эффективность этого вида терапии.

Ключевые слова: ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), эднит (эналаприла малеат), функция почки, артериальная гипертензия.

ABSTRACT

Fifty four patients with essential hypertension and chronic glomerulonephritis with arterial hypertension aged from 18 to 60 years were treated with ednyt (enalapril maleate). All of them suffered from high arterial hypertension, resistant to traditional therapy. Ednyt was effective at a dosage from 5 to 40 mg per day. The patients were observed during 4 weeks of treatment. The treatment resulted in significantly increased glomerular filtratioln rate (by 20%), decrease of daily proteinuria (by 68%), of the content of serum uric acid (by 15%) and microhematuria. In these patients the blood pressure levels were decreased (systolic — by 24,0%, diastolic — by 15,0%). Ednyt had a good stabilizing effect upon blood pressure during the day. All the patients showed marked improvement of their condition. The medicine was well endured. No allergic reactions were noted. No correlation between the morphology of glomerulonephritis and effectiveness of the treatment was found out. Thus, ednyt was shown to be highly effective in treatment of patients with chronic glomerulonephritis with arterial hypertension and in treatment of essential hypertension.

Key words: angiotensin converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors), ednyt (enalapril maleate), kidney, functions, arterial hypertension.

ВВЕДЕНИЕ

Почечные заболевания являются наиболее распространенной причиной вторичной артериальной гипертензии (АГ). Среди нефропатий, имеющих значение в развитии гипертензии, первое место по частоте занимает гломерулонефрит [12]. Артериальная гипертензия (АГ) при гломерулонефрите рассматривается как наиболее характерное проявление почечного

заболевания [1, 10, 11]. При этом отмечаются стойкость и тяжесть гипертензии при ХГН по сравнению с другими нефропатиями [12]. По мере увеличения продолжительности гломерулонефрита частота наиболее тяжелых форм АГ нарастает [10]. АГ может быть первым клиническим проявлением хронического гломерулонефрита (ХГН), но чаще возникает на фоне длительно текущего мочевого синдрома [9]. Встречается этот синдром примерно у $^1/_3$ больных ХГН и традиционно рассматривается как один из наиболее характерных проявлений поражения почек. При ХГН с нефротическим синдромом АГ встречается реже, однако ее появление прогностически неблагоприятно [9].

В настоящее время получены данные, указывающие на более частое развитие гипертензии в дебюте у больных ХГН с наследственной отягощенностью по АГ [10]. Формирование АГ в финальных стадиях болезни у больных без наследственной отягощенности может быть связано с развитием тубулоинтерстициальных и склеротических изменений в почках, которые нарастают по мере увеличения продолжительности заболевания [6].

Патогенез гипертензионного синдрома связывают с тремя основными механизмами: задержкой натрия и воды; активацией прессорной системы; снижением функции депрессорной системы [5, 10, 12].

При склерозе почечной паренхимы, с одной стороны, происходит активация ренин—ангиотензин—альдостероновой системы (РААС), а с другой — утрата антидепрессорной функции почек. Роль их соотношения как ведущего механизма неодинакова при различных нефропатиях. Клиническая картина гипертензионного синдрома определяется его выраженностью, степенью поражения сердца и сосудов, активностью нефропатии, состоянием функции почек [9, 11].

Как стало известно в последние годы, одной из главных причин прогрессирования ХГН и развития склеротических процессов является нарушение внутрипочечной гемодинамики с развитием внутриклубочковой гипертензии и гиперфильтрации [1, 4, 7, 13]. При этом системная АГ может выступать как одна из составляющих развития гломерулосклероза [4, 7], поэтому АГ оказывает серьезное влияние на течение гломерулонефрита.

Ранее нами были проведены исследования, которые показали, что пятилетняя выживаемость больных мембранозно-пролиферативным гломерулонефритом с АГ составила 22%, а при мембранозно-пролиферативном гломерулонефрите без АГ — 68% [9]. Таким образом, АГ вместе с другими факторами (процессом глобально склерозированных клубочков, атрофией канальцев, клиренсом креатинина) имеет большое значение для прогноза ХГН.

На современном этапе среди спектра гипотензивных средств свойствами одновременно снижать системное и внутрипочечное давление обладают ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), что делает их препаратами выбора при гипотензивной терапии у нефрологических больных [1, 4, 7, 14, 26].

Эта группа постоянно пополняется новыми лекарственными средствами, отличающимися друг от друга фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами. В настоящее время число препаратов этого класса приближается к 20. Одним из представителей этой группы является эднит.

Препарат эднит (эналаприла малеат) производится фирмой «Гедеон Рихтер», Будапешт, Венгрия, в отличие от каптоприла является новым несульфгидрильным ингибитором АПФ пролонгированного действия, оказывающим гипотензивное действие при гипертонической болезни и при АГ почечного генеза. При пероральном введении эднит быстро абсорбируется в желудочно-кишечном тракте; эналаприла малеат подвергается гидролизу в печени, превращаясь в энаприлат. Препарат воздействует на РААС путем ингибирования АПФ. АПФ, в свою очередь, катализирует превращение ангиотензина I в ангиотензин II — наиболее мощный физиологический вазоконстриктор в организме — и деградацию брадикинина — наиболее мощного физиологического вазодилататора.

Целью работы было изучение клинической эффективности, переносимости и безвредности эднита, а также его влияния на основные функции почек у больных ХГН с АГ и у больных эссенциальной гипертензией (ЭГ).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В настоящем клиническом исследовании участвовали 54 больных, в том числе 24 мужчины и 30 женщин. Из них 26 больных — ХГН с синдромом АГ в возрасте от 18 до 60 лет, средний возраст (32,6±4,2) года и длительностью заболевания от 1 до 12 лет, средняя продолжительность болезни составила (9,2±2,2) года. С ЭГ — 28 пациентов, в возрасте от 22 до 67 лет и длительностью заболевания от $1^1/_2$ до 23 лет, средняя продолжительность болезни составила (8,2±2,1) года. Все больные находились в нефрологическом отделении в период с сентября 1994 по апрель 1997 г.

Морфологическое исследование биоптатов почек произведено у 18 больных. Выявлены следующие варианты ХГН: у 11 — мезангиально-пролиферативный гломерулонефрит, у 6 —

мембранозно-пролиферативный и у 1 — мембранозный гломерулонефрит. Функция почек была сохранной у 22 больных и снижена — у 4 (содержание креатинина в сыворотке от 0,2 до 0,36 ммоль/л).

Антигипертензионную терапию получали ранее 22 из 54 больных. Наиболее часто больные принимали нифедипин и В-блокаторы. Сопутствующие заболевания имелись у 18 больных: ИБС — у 12, сахарный диабет — у 2, сердечная недостаточность — у 4 больных.

Эднит первоначально назначали по 5 мг/сут однократно после недельного плацебо-периода. При отсутствии эффекта через 1 нед дозу повышали индивидуально до 10—20 мг/сут. Если АД все же снижалось неадекватно в течение следующей недели, то дополнительно применяли гидрохлортиазид в суточной дозе 25 мг утром или другой диуретик (фуросемид, 40 мг/сут). При проведении терапии больным рекомендовалась диета с ограничением поваренной соли до 5 г/сут. Продолжительность лечения составила 4 нед. В отдельных случаях были отступления от общей схемы лечения.

Исходно и в процессе лечения у всех пациентов определяли частоту пульса и измеряли АД (по Короткову) в положении больного сидя, дважды с 5-минутным интервалом.

В качестве критериев оценки антигипертензионного эффекта назначаемых препаратов были выбраны следующие: положительный эффект — снижение систолического АД (САД) на 20 мм рт. ст., диастолического АД (ДАД) — на 10 мм рт. ст. или достижение АД 140/90 мм рт. ст., отсутствие эффекта — если не наблюдалось снижение АД или имелся его подъем.

У всех пациентов до лечения и в его процессе (на 4-й неделе), наряду с клиническим исследованием, проводили комплексную оценку функционального состояния почек, включающую различные методы исследования: биохимическое определение содержания мочевины, креатинина, электролитов крови и мочи; белков, белковых фракций, скорость клубочковой фильтрации и реабсорбируемую фракцию воды определяли по клиренсу эндогенного креатинина — проба Реберга, титруемые кислоты и аммиак, суточную протеинурию измеряли общепринятым методом с сульфасалициловой кислотой; клинический анализ крови, общий анализ мочи, пробу по Зимницкому и с водной депривацией.

Оценивались изменения глазного дна, данные специальных и инструментальных исследований (электрокардиография, рентгенография, обзорная и экскреторная урография, изотопная ренография, данные ультразвукового исследования почек).

Полученные результаты обрабатывали статистически и оценивали с использованием критерия Стьюдента. Различия считали статистически достоверными при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Влияние ингибитора АПФ эднита на системное АД исследовали у всех больных ХГН и ЭГ. Анализ изменений АД проводился отдельно в каждой из этих групп (табл. 1).

В группе больных ХГН с синдромом АГ и у больных ЭГ уже через 4 нед от начала лечения обнаружен выраженный гипотензивный эффект препарата. При сравнении с исходными данными отмечено достоверное снижение САД ($p<0,0001$), ДАД ($p<0,005$). Систолическое АД за период наблюдения снизилось на 34,9 мм рт. ст. (24%), диастолическое — на 19,4 мм рт. ст. (15%), причем в первые 2 нед лечения АД снижалось в большей степени, чем в последующие 2 нед. Гипотензивный эффект эднита сопровождался развитием отчетливой положительной динамики изменений на глазном дне (у 7 из 13 пациентов).

Следует отметить, что эффективность у больных ЭГ была примерно такой же (84%), как у больных ХГН с АГ (86%). У 86,7% пациентов, включенных в исследование, удалось достичь желаемого уровня АД. После назначения эднита эффект наблюдался с 1-го дня от начала лечения. Эднит хорошо стабилизировал АД в течение суток. У некоторых больных отмечено кратковременное снижение эффекта на 5—7-е сутки лечения, при этом добавление мочегонных препаратов (фуросемид, 40 мг, или гипотиазид, 25 мг) в течение 2—3 дней было достаточным для нормализации АД. Длительный прием эднита не приводил к привыканию, и не требовалось увеличения его доз. Антигипертензивный эффект не отмечен лишь у 4 (7,4%) боль-

Таблица 1

Динамика артериального давления в процессе лечения эднитом

Группа больных	Срок наблюдения		
	Исходно	7 дней	4 нед
Больные ХГН с АГ (n=26)			
САД (мм рт. ст.)	183,3±8,4	151,3±4,1**	143,3±3,1**
ДАД (мм рт. ст.)	109,0±4,9	92,0±3,2**	86,6±2,4**
Больные ЭГ (n=28)			
САД (мм рт. ст.)	170,6±5,5	146,3±4,7**	136,0±3,2**
ДАД (мм рт. ст.)	109,0±3,9	93,0±2,3*	85,3±2,3**

Примечание. Различия достоверны по сравнению с исходными значениями: * — $p<0,05$, ** — $p<0,0001$.

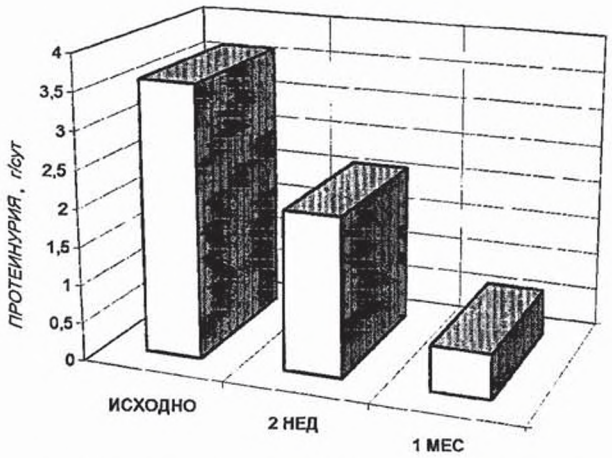

Рис. 1. Динамика протеинурии в процессе лечения эднитом.

ных преимущественно с тяжелой формой АГ.

Терапия эднитом приводила к улучшению субъективного состояния больных (уменьшение головных болей, головокружение, улучшение настроения, памяти, нормализация сна), что свидетельствует об улучшении качества жизни у этих больных.

Дозы, необходимые для достижения достаточного антигипертензивного эффекта, колебались от 5 до 40 мг/ сут и составили: в группе больных ХГН с АГ в среднем (13,8±2,2) мг/сут, в группе больных ЭГ — в среднем (12,2±1,1) мг/сут.

Выгодным отличием ингибиторов АПФ, в том числе эднита, от других вазодилататоров (например, апрессина, празозина, нифедипина) является отсутствие их влияния на ЧСС. При длительной терапии эднитом в среднем по группе показатели ЧСС не отличались от показателей до лечения. Частота сердечных сокращений до лечения составляла в среднем 76,7 в 1 мин, после лечения — 75,8 в 1 мин.

Протеинурия в настоящее время также рассматривается в числе причин развития гломерулосклероза. В нашем исследовании протеинурию определяли у 54 больных. У 28 (51,9 %) больных, получавших эднит, суточная протеинурия достоверно снизилась с (3,2±0,69) г/сут к началу исследования до (0,64±0,49) г/сут через 1 мес ($p<0,05$). Антипротеинурический эффект препаратов выявлялся к концу 1-го месяца лечения и составлял 68% от исходного (рис. 1). У 7 больных уровень протеинурии сохранялся. Отсутствие антипротеинурического эффекта могло быть связано с повышенным потреблением соли, так как свободное потребление натрия препятствует снижению протеинурии при лечении ингибиторами АПФ. Исходный уровень протеинурии достоверно отличался у больных с хроническим гломерулонефритом и эссенциальной гипертензией. У 16 (57,1 %) больных эссенциальной гипертензией суточная протеинурия до лечения была в пределах нормальных значений и в процессе наблюдения не увеличивалась. Важным для замедления прогрессирования почечной недостаточности является свойство ингибитора АПФ эднита уменьшать протеинурию.

Таблица 2

Динамика функциональных показателей почек в процессе лечения эднитом

Группы больных	Сроки наблюдения	
	исходно	4 нед
Больные ХГН (n=26)		
СКФ (мл/мин)	68,6±6,8	78,6±7,6
Содержание креатинина в сыворотке крови (ммоль/л)	0,107±0,02	0,09±0,01
Больные ЭГ (n=28)		
СКФ (мл/мин)	107,0±10,4	112,8±7,2
Содержание креатинина в сыворотке крови (ммоль/л)	0,08±0,005	0,08±0,006

В нашем исследовании при лечении эднитом уровень креатинина не нарастал даже у больных с начальными изменениями функции почек.

До назначения эднита СКФ у обследуемых больных колебалась в пределах 50—180 мл/мин и составляла в группе больных ХГН с АГ (68,6±6,8) мл/мин и в группе больных ЭГ — (107,0±10,4) мл/мин (табл. 2). По уровню СКФ больные распределялись следующем образом: СКФ> 120 мл/мин имела место у 12 больных, СКФ в пределах нормальных величин — у 24 и снижение СКФ — у 18.

Динамика СКФ в процессе лечения эднитом была следующей: снижение имело место у 15 человек, повышение — у 18. У больных с исходно сниженной СКФ наблюдалось более существенное ее повышение. Из 5 человек, имевших исходное увеличение клиренса креатинина, СКФ уменьшилась у 4. У 1 больного СКФ увеличилась, однако у этого больного имела место массивная суточная потеря белка (СПБ), достигшая 11,1 г/сут. Важно отметить, что СПБ у этого больного снизилась через 4 нед лечения до 5,8 г/сут.

Снижение СКФ закономерно сопровождалось уменьшением СПБ. В этой группе исходное повышения клиренса креатинина имело место у 4 больных. Из оставшихся 11 человек этой группы до лечения СПБ была массивной у всех 11.

Таким образом, проведенный анализ показал, что под влиянием эднита закономерным было увеличение СКФ. Однако эта динамика должна рассматриваться не в абсолютных цифрах, а с учетом СПБ. В случаях высокой исходной СПБ и при ее снижении в процессе лечения СКФ также снижалась. Это явление позво-

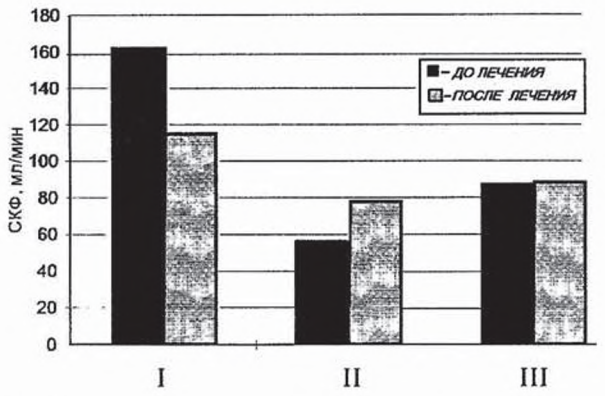

Рис. 2. Клиренс креатинина (мл/мин) в процессе лечения эднитом.
I — клиренс более 120 мл/мин; II — клиренс менее 80 мл/мин; III — клиренс от 80 до 120 мл/мин (исходный уровень клиренса креатинина).

ляет говорить об определяющей роли СПБ в формировании гиперфильтрации (этот феномен может наблюдаться при нормальных или даже сниженных абсолютных цифрах СКФ).

Реабсорбируемая фракция воды у больных колебалась от 97,9 до 99,6%, составив (99,0±0,13)% в группе ХГН с АГ и (99,08±0,12)% — в группе с ЭГ. У всех больных снижение реабсорбции отмечалось наряду со снижением СКФ.

Динамика СКФ в обследуемых группах больных в процессе лечения эднитом представлена на рис. 2.

У 24 пациентов, леченных эднитом, отмечено достоверное уменьшение содержания мочевой кислоты на 15% (рис. 3).

Содержание калия в плазме к концу исследования достоверно не изменялось по сравнению с исходными показателями.

У 8 больных с эссенциальной гипертензией и гипертрофией миокарда данные эхокардиографии свидетельствовали об уменьшении степени гипертрофии миокарда на 11%. Сходные результаты были получены в других контролируемых исследованиях антигипертензивной эффективности ингибиторов АПФ [3, 21, 25].

Побочные эффекты отмечены у 6 больных в процессе лечения эднитом: головокружение — у 2 больных, головная боль — у 1 и гипертензия — у 1 больного. После развития гипотензии доза препарата была уменьшена на 50% от исходной (с 20 до 10 мг в сутки), что привело к нормализации АД. У 2 пациентов спустя 1 нед отмечалось появление легкого покашливания без признаков бронхоспазма. Побочные реакции были слабо или умеренно выражены и кратковременны. Отмены препарата не потребовалось ни в одном из перечисленных случаев.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты, полученные в нашей работе, подтверждают неоднократно продемонстрированный другими авторами устойчивый антигипертензивный эффект ингибитора АПФ эналаприла при низкой частоте побочных явлений [18, 24].

Большое значение имеют данные о влиянии препарата на функцию почек, гипертрофию миокарда и сосудистой стенки, диастолическую функцию левого желудочка у больных с АГ. Ряд работ отечественных и зарубежных исследователей посвящены влиянию ингибиторов АПФ на функции почек [2—4, 14, 15, 18]. Представляется весьма перспективным изучение почечных аспектов фармакодинамики эднита, так как получены клинические данные, подтверждающие наличие нефропротективных свойств у ингибиторов АПФ при развившемся нефроангиосклерозе и нефроангиопатиях иного генеза [15, 22, 24]. По данным R.Brunner и соавт. [14], длительное применение эналаприла улучшало функцию почек, препятствовало формированию гломерулосклероза. У больных АГ с хронической почечной недостаточностью эналаприл замедляет развитие терминальной стадии почечной недостаточности [2, 18]. В плане предупреждения быстрого прогрессирования заболеваний почек несомненным преимуществом ингибиторов АПФ по сравнению с другими гипотензивными препаратами (β-адреноблокаторами, прямыми вазодилататорами, отдельными группами антагонистов Са) является их свойство уменьшать внутриклубочковую гипертензию [1, 4, 7, 22, 27].

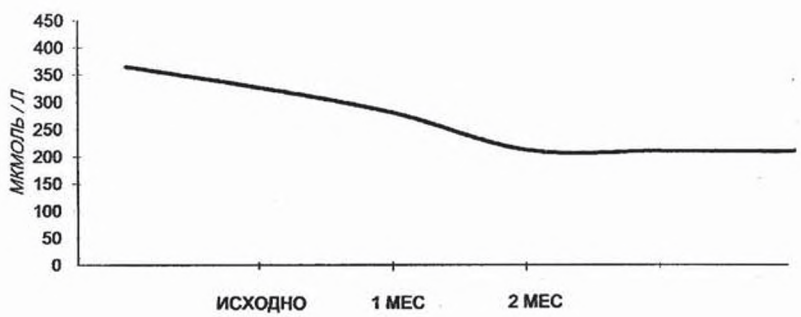

Рис. 3. Уровень мочевой кислоты в сыворотке крови в процессе лечения эднитом.

Механизм защитных внутрипочечных эффектов ингибиторов АПФ сложен. Его связывают как с устранением сосудосуживающего действия ангиотензина II в области эфферентных сосудов и уменьшением давления в клубочковой микрососудистой системе, так и с устранением его способности стимулировать сокращение и пролиферацию клеток мезангиума [14]. Не исключается также участие внутрипочечной кининовой системы в этом процессе, поскольку при ингибировании АПФ тормозится разрушение брадикинина [1, 27].

Важным для замедления прогрессирования почечной недостаточности является способность ингибиторов АПФ уменьшать протеинурию. Накоплены данные, показывающие, что ингибиторы АПФ могут снижать протеинурию у больных с имеющимся нарушением функции почек [2, 18, 20, 23], например при нефротическом синдроме у больных диабетической нефропатией. Вероятно, это достигается за счет уменьшения гломерулярной гипертензии.

В нашем исследовании клиническим подтверждением улучшения функции почек при лечении больных АГ эднитом является уменьшение суточной протеинурии в среднем на 68% у больных, имевших протеинурию в конце периода плацебо-терапии. Уменьшение трансгломерулярного прохождения белка было также отмечено как нами, так и другими исследователями при длительном лечении АГ эналаприлом [15, 18, 19]. Проведенное исследование не подтвердило наличия корреляций между морфологической формой гломерулонефрита и эффективностью лечения.

Имеются сведения, что эналаприл не только предотвращает развитие гипертрофии миокарда при АГ [7], но и вызывает ее обратное развитие [17, 21]. Уменьшение массы гипертрофированного миокарда расценивается как благоприятное последствие гипотензивной терапии, так как при этом повышается коронарный резерв миокарда [8]. Улучшению коронарной и системной гемодинамики способствует благоприятное влияние эналаприла на диастолическую функцию левого желудочка как в остром опыте, так и при длительном применении [16, 17].

Важно то, что, не уступая по антигипертензивному действию традиционно используемым препаратам (антагонисты кальция, β-блокаторы, диуретики, вазодилататоры), эналаприл не вызывает метаболических нарушений [1, 18, 26].

Обобщая результаты проведенного нами исследования, следует отметить, что эднит является высокоэффективным средством для лечения больных с ЭГ и ХГН с АГ. При этом препарат не вызывал побочных эффектов у подавляющего большинства больных.

Таким образом, эналаприл в значительной степени отвечает современным требованиям к препарату для лечения АГ: удобство и безопасность приема, стойкий контроль АД, предотвращение развития и регрессия уже имеющихся изменений в органах мишенях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Эднит (эналаприла малеат) является высокоэффективным антигипертензивным средством, которое может быть использовано для лечения больных ХГН с АГ и ЭГ.

2. Динамическое исследование функциональных показателей почек выявило, что ингибитор АПФ эднит оказывает выраженное нефропротективное действие: снижает системное АД, оптимизирует СКФ, снижает протеинурию как у больных гломерулонефритом с АГ, так и у больных с ЭГ.

3. У подавляющего большинства больных переносимость препарата была хорошей, серьезных побочных эффектов эднита не отмечено.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Абрарова Э.Р., Косорукова Н.Н.* Некоторые вопросы лечения нефрогенной артериальной гипертензии // Тер. арх.— 1996.— Т. 68, №10.— С. 77—82.

2. *Есаян А.М., Каюков И.Г., Титова В.А.* Влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эналаприла на темпы прогрессирования хронической почечной недостаточности у больных с нарушениями функционального состояния почек различной степени // Тер.арх.— 1995.— Т. 67, № 6.— С. 57—59.

3. *Ивлева А.Я., Моисеев В.С., Антия И.Д.* Рамиприл при лечении гипертонической болезни. Фармакодинамическое обоснование эффективности терапии начальных поражений сердца и почек // Тер. арх.— 1993.— Т. 65, № 4.— С. 52—58.

4. *Кутырина И.М., Тареева И.Е., Герасименко О.И., и др.* Использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при хронических диффузных заболеваниях почек // Тер.арх.— 1995.— Т. 67, № 5.— С. 20—24.

5. *Рябов С.И., Кучер А.Г.* Роль каликреин-кининовой и ренин—ангиотензин—альдостероновой систем в формировании гипертензии при гломерулонефрите // Клин.мед.— 1990.— № 2.— С.22—25.

6. *Серов В.В., Пальцев М.А.* Почки и артериальная гипертензия.— М.: Медицина, 1993.

7. *Тареева И.Е.* Механизмы прогрессирования гломерулонефрита // Тер. арх.— 1996.— Т. 68, № 6.— С. 5—10.

8. *Филатова Н.П.* Применение периндоприла (престариума) при артериальной гипертонии // Тер. арх.— 1995. — Т. 67, № 9.— С. 81—83.

9. *Шишкин А.Н.* Гипертония и почки // Артериальные гипертонии / Ред. Б.И.Шулутко.— Л.: ЛСГМИ, 1988.— С. 45—54.

10. *Шулутко Б.И.* Артериальная гипертензия при гломерулонефрите // Кардиология.— 1991.— Т. 31, № 8.— С. 64–66.

11. *Acosta J.H.* Hypertension in chronic renal disease // Kidney. Int.— 1982.— Vol. 22, № 6.— P. 702—712.

12. *Azuma T., Nakagawa S.* Secondary hypertension due to glomerulonephritis // J. Clin. Med.— 1992.— Vol. 50.— P. 579—585.

13. *Brenner B.M., Garcia D., Anderson S.* The renal abnormality in hypertension: a proposed defect in glomerular filtration surface area // Hypertension, pathophysiology, diagnosis and management. / Ed. by J. Laragh, B.Brenner.— N.Y.: Raven Press.— 1990.— P. 1151—1162.

14. *Brunner 0.R.* ACE inhibitors in renal disease // Kidney Int.— 1992.— Vol. 42.— P. 463—479.

15. *Cattran D.C., Greenwood C., Ritchie S.* Long-term benefits of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with severe immunoglobulin nephropathy: a comparison to patients receiving treatment with other antihypertensive agents and to patients receiving no therapy // Amer. J. Kidney Dis.— 1994.— Vol. 23, N 2.— P. 247—254.

16. *Garg R.S.* Yusuf for the Collaborative Group on ACE Ingibitor Trials. Overview of randomised trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure // JAMA.— 1995.— Vol. 273.— P. 1450—1456.

17. *Greenberg B.* Effects of long-term enalapril therapy on cardiac structure and function in patients with left ventricular dysfunction. Results of the SOLVD Echocardiography Substudy // Circulation.— 1995.— Vol. 91.— P. 2573—2581.

18. *Haggendouche T., Landais P., Goldfard B. et al.* Long-term enalapril and beta-blokers in hypertensive patients with chronic renal failure // Brit. med. J. — 1994.— Vol. 309.— P. 833—837.

19. *Lagrue G., Robeva R., Laurent J.* // Antiproteinuric effect of captopril in primary glomerular disease // Nephron.— 1987.— Vol. 46.— P. 99—100.

20. *Maschio G., Alberti D., Janin G.* Effect of the angiotensin converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency //New. Engl. J. Med.— 1996.— Vol.334.— P.939—945.

21. *Novo S., Nardi E., Abrignani M. et al.* Regression of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease // Europ. Heart. J.— 1991.— Vol. 10, Abstr. Suppl.— P. 1274.

22. *Risler T., Erley C.M.* Modification of renal hemodynamics and proteinuria in patients with arterial hypertension and kidney diseases // Zeitschrift fur Cardiol.— 1993.— Bd. 82, Suppl. 4.— S. 39—44.

23. *Ritz E., Siebels M., Fliser D.* Inhibition of the progression of renal failure in glomerular diseases // Internist.— 1993.— Vol. 34, N4.— P. 330—339.

24. *Risler T., Braun N., Erley C.M.* Therapy of primary chronic glomerulonephritis // Ther. Umsch.— 1994.— Bd. 51, N 12.— S. 807—812.

25. *Schneeweiss A., Green T., Krakuer J. et al.* The effect of cilazapril on systolic and diastolic cardial function in hypertensive patients // Europ. Heart J.— 1989.— Vol.10, Abstr. Suppl.— P. 935.

26. *Sonnenblick E.H., Hochman J.S., Edelstein R. et al.* Captopril before reperfusion: the CAPTIN Experience // International Symposium on ACE Inhibition.— Amsterdam, 19—23 March, 1993.

27. *Xu XW., Wang HY.* Uses of angiotensin converting enzyme inhibitor in kidney diseases // Chin. med. J.— 1995.— Vol. 75, N 2.— P. 122—124.