

© Н.В.Мосина, А.М.Есаян, 2004
УДК 616.12-008.331.1:612.461:547.96

Н.В. Мосина, А.М. Есаян

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И ПРОТЕИНУРИЯ – ВАЖНЕЙШИЕ ФАКТОРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

N.V. Mosina, A.M. Essaian

ARTERIAL HYPERTENSION AND PROTEINURIA AS THE MOST IMPORTANT FACTORS IN THE PROGRESSION OF RENAL FAILURE

Кафедра пропедевтики внутренних болезней, курс клинической нефрологии и диализа факультета последипломного обучения Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, артериальное давление, протеинурия.

Key words: chronic renal failure, arterial pressure, proteinuria.

В ближайшие десять лет число пациентов, нуждающихся в почечной заместительной терапии, предположительно возрастет вдвое и составит более 2 миллионов человек [1,2]. Это будет причиной того, что даже высокоразвитые страны могут встать перед серьезной экономической проблемой, связанной с лечением больных с терминальной почечной недостаточностью. Таким образом, исследования, направленные на изучение механизмов прогрессирования заболеваний почек, предотвращение развития терминальной почечной недостаточности или резкое замедление ее прогрессирования, являются чрезвычайно актуальными. В настоящее время наиболее пристальное внимание исследователей привлекают к себе два важнейших фактора прогрессирования хронической болезни почек (ХБП): артериальная гипертензия (АГ) и протеинурия [3,4].

Почки и артериальная гипертензия

Артериальная гипертензия – это и причина и следствие поражения почек [5]. Развитие почечной недостаточности при АГ обусловлено такими механизмами, как нарушение почечной ауторегуляции с переносом системного артериального давления (АД) на петли капилляров клубочков и гипертонический нефроангиосклероз [6].

Существует уникальная связь между почками и АД: с одной стороны, заболевание почек вызывает повышение АД [7], с другой – повышенное АД приводит к прогрессивному ухудшению функции поврежденных почек [5].

Артериальная гипертензия не развивается, если почки сохраняют способность адекватно реагировать на изменения системного АД и в них отсут-

ствуют «нефизиологичные» факторы, влияющие на канальцевый транспорт натрия [8]. При избыточном поступлении натрия в организм в здоровых почках развивается натрийурез, что приводит к нормализации АД. Эта закономерность нарушается при заболеваниях почек, что ведет к развитию АГ. С другой стороны АГ, сама по себе является причиной повреждения почек, и когда она возникает как следствие заболевания почек, то становится значимым фактором риска развития и прогрессирования почечной недостаточности. Иначе говоря, возникает порочный круг, приводящий к прогрессивному ухудшению функции почек, а также к возникновению сердечно-сосудистых осложнений.

В 1989 году А.С.Guyton высказал предположение, что повышение АД при повреждении почек обусловлено нарушением соотношения АД/натрийурез (так называемая «почечная функциональная кривая») [9].

Поскольку вклад соотношения АД/натрийурез превалирует над всеми другими регуляторными системами, то согласно данной концепции почечный транспорт натрия должен быть определяющим в регуляции АД. Это не означает, конечно, что АГ – это заболевание почек, однако указывает на то, что почечная дисфункция, а именно нарушение соотношения АД/натрийурез, является непременным условием развития АГ.

Недавнее исследование G.Keller и соавт. [10] показало, что существует связь между артериальной гипертензией и уменьшенным числом клубочков в почке.

Еще ранее В.М.Brenner и G.M.Chertow [11] высказали предположение, что внутриклубочковая гиперфльтрация, вызванная редуцированным чис-

лом нефронов у плода с задержкой роста, может привести к системной артериальной гипертензии, нефросклерозу и прогрессирующему снижению функции почек.

Однако не все исследователи разделяют это мнение. Так, S.G.Rostand [12] считает, что олигонефрония может рассматриваться лишь в ряду все возрастающего списка других факторов, повышающих риск развития артериальной гипертензии, таких как семейная предрасположенность к АГ и почечным заболеваниям, включая сахарный диабет, микроальбуминурию, ожирение, инсулинорезистентность, принадлежность к определенным этническим группам.

Имеются факты, указывающие на то, что генетическая предрасположенность к АГ увеличивает риск развития ХБП [13]. Так, уровень АД выше у родителей пациентов с гломерулонефритом по сравнению с родителями здоровых детей. Такая же закономерность справедлива в отношении больных с диабетической нефропатией [13,14]. При этом у потомков родителей, страдающих сахарным диабетом с диабетической нефропатией, как правило, имеет место натрийзависимый вариант АГ, в отличие от детей диабетиков без нефропатии [15].

Протеинурия

В крупнейшем клиническом исследовании Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) преследовалась цель установить роль низкобелковой диеты в замедлении прогрессирования почечной недостаточности [16]. По результатам данного исследования однозначно доказать положительный эффект ограничения потребления белка на прогрессирование хронической почечной недостаточности (ХПН) не удалось. Однако были определены два независимых фактора, которые играют определяющую роль в прогрессировании ХПН: протеинурия и уровень АД. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от параметров АД: группа А, где среднее АД ($АД_{ср}$) поддерживалось на уровне 107–113 мм рт. ст., и группа В – с $АД_{ср}$ от 92 до 98 мм рт. ст. Больные с сахарным диабетом типа 1 были исключены из исследования. Оценивали темпы снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и изменения величины протеинурии. Темпы снижения СКФ были выше у лиц с высокими цифрами $АД_{ср}$, и эта зависимость оказалась существенно выше при большей выраженности протеинурии. В обеих группах достижение более низких цифр $АД_{ср}$ приводило к значимому замедлению прогрессирования ХПН у лиц с более выраженной протеинурией. Примечательно, что в обеих группах при достижении нормального уровня АД

максимальный эффект снижения протеинурии достигался в течение 4 месяцев от начала рандомизации. Это указывает на роль протеинурии как независимого предиктора прогрессирования почечного заболевания. Основные выводы исследования следующие: для пациентов с суточной протеинурией более 1 г необходимо поддержание $АД_{ср}$ на уровне ≈ 92 мм рт. ст. ($\approx 125/75$ мм рт. ст.). При величине протеинурии в пределах 0,25 – 1,0 г/сут. приемлемым является уровень $АД_{ср} \approx 98$ мм рт. ст. ($\approx 130/80$ мм рт. ст.).

Еще в конце 70-х годов J.S.Cameron и соавт. [17] сообщили, что пациенты с фокальным сегментарным гломерулосклерозом с проявлениями нефротического синдрома имели худший прогноз, чем больные с незначительной потерей белка. Позже появилось большое число работ, указывающих на прямую корреляцию между выраженностью протеинурии и темпами прогрессирования нефропатии [18,19]. Например, на выборке из 400 пациентов с недиабетической нефропатией, сопровождающейся протеинурией, было показано, что независимо от первичной почечной патологии большая суточная потеря белка сопровождалась более быстрым прогрессированием ХПН [20].

Среди параметров, анализированных у 409 больных с сахарным диабетом типа 1 [21] и 840 пациентов с недиабетическими нефропатиями, интенсивность экскреции белка была наиболее значимым фактором риска прогрессирования ХПН [22]. Кроме того, появление протеинурии у 10–30% пациентов с АГ или сахарным диабетом после 10 – 15 лет нормальной функции почек является безусловным предиктором последующего снижения СКФ [23].

К более радикальным выводам пришли Р. Ruggenenti и соавт. [24]. Изучив факторы, определяющие темпы прогрессирования ХПН у 352 пациентов с недиабетической нефропатией и протеинурией (суточная протеинурия >1 г и клиренс креатинина в пределах 20 – 70 мл/мин), авторы показали, что количество экскретируемого белка является наиболее мощным фактором, определяющим развитие терминальной почечной недостаточности. При одинаковом уровне среднего АД более выраженная протеинурия сопровождалась большей скоростью прогрессирования ХПН, в то время как при одинаковом уровне протеинурии более быстрое прогрессирование ХПН было отмечено только у больных с более высоким уровнем $АД_{ср}$ (>112 мм рт. ст.). Достоверной корреляции между риском развития терминальной почечной недостаточности и уровнем $АД_{ср}$ авторы не обнаружили. На основании полученных ре-

зультатов исследователи пришли к заключению, что именно протеинурия является важнейшим предиктором прогрессирования заболевания и развития терминальной почечной недостаточности. По их мнению, роль АГ в процессе прогрессирования ХПН опосредована интенсивностью транспорта белка через гломерулярный барьер, поэтому именно антигипертензивные препараты, которые при сопоставимых уровнях АД оказывают дополнительное антипротеинурическое действие, способны наиболее эффективно снижать темпы прогрессирования ХПН при так называемых протеинурических нефропатиях. Данное заключение нам кажется несколько категоричным, так как кроме внутривенной гемодинамики на состояние почечной паренхимы существенное воздействие оказывает состояние почечных сосудов более крупного калибра (артерии и артериолы), в которых на фоне АГ, несомненно, возникает гиалиноз интимы и, как следствие, повышение их резистентности [25].

Тем не менее Т.Н. Jafar и соавт. [26] на основании метаанализа обследования 1860 пациентов, включенных в 11 рандомизированных контролируемых исследований по изучению влияния ингибиторов ангиотензин превращающего фермента (АПФ) на темпы прогрессирования ХПН, показали, что именно интенсивность протеинурии является независимым и, что важно, модифицируемым фактором прогрессирования ХПН. Больные, у которых была отмечена более выраженная протеинурия, имели меньшую скорость прогрессирования ХПН к концу исследования на фоне приема ингибитора АПФ – рамиприла. У них же отмечено достоверное снижение протеинурии по сравнению с исходной. Таким образом, ингибиторы АПФ благодаря доказанному антипротеинурическому действию, замедляют прогрессирование ХПН независимо от их способности снижать АД.

Фармакотерапия

Жесткий контроль уровня АД ($\approx 125/75$ мм рт. ст.) позволяет существенно снизить темпы прогрессирования ХПН и отсрочить начало почечной заместительной терапии [27–29]. Прогрессирование хронической почечной недостаточности само по себе приводит к более стойкому повышению АД, и у больных с ХПН для достижения целевого уровня АД требуется применение не только более высоких доз препаратов, но также их определенных сочетаний. Вместе с тем даже многокомпонентная антигипертензивная терапия не всегда позволяет достичь целевого уровня АД ($АД_{ср} \approx 92$ мм рт. ст.). Достаточно часто приходится дополнительно

назначать антигипертензивные препараты из других классов, в том числе дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (БКК), β -адреноблокаторы, α -адреноблокаторы и т.д. [30]. К сожалению, практически отсутствуют данные о влиянии подобной многокомпонентной терапии для достижения рекомендуемых уровней АД «любой ценой», на прогноз течения и прогрессирования ХПН.

Недостаточно изучена эффективность комбинаций антигипертензивных препаратов на функциональные показатели почек при прогрессировании почечной недостаточности. В то же время именно изменениям внутривенной гемодинамики и, тесно взаимосвязанным с этим, функциональным сдвигам отводится первостепенная роль в прогрессировании почечной недостаточности [31].

Ингибиторы АПФ. В экспериментах на животных установлено, что при структурных повреждениях базальной мембраны уровень протеинурии прямо коррелирует с давлением в клубочке. Ингибиторы АПФ способны уменьшать протеинурию на 35 – 40% за счет снижения внутривенного давления. Данный эффект наиболее выражен при низкосолевой диете и в сочетании с диуретиками, так как относительная гиповолемия (следовательно, гиперренинемия) вызывает большую зависимость почечной микроциркуляции от уровня ангиотензина II (АII) [32].

Антипротеинурический эффект ингибиторов АПФ в настоящее время не вызывает сомнений при диабетической нефропатии [33]. Более поздние исследования показали, что ингибиторы АПФ эффективны и при недиабетических заболеваниях почек [26].

Эффективность ингибиторов АПФ в замедлении темпов прогрессирования ХПН доказана неоднократно в крупнейших многоцентровых рандомизированных исследованиях. Установлены необходимые для замедления темпов прогрессирования ХПН уровни АД ($<130/80$ мм рт. ст. при протеинурии <1 г/сут и $<125/75$ мм рт. ст. – при диабетической нефропатии, а также у больных с другими почечными заболеваниями при суточной протеинурии >1 г/сут) [34–36].

Антагонисты (блокаторы) ангиотензин II (АТ1) рецепторов – относительно новый класс антигипертензивных препаратов, которые, селективно блокируя АТ1-рецепторы, более полно подавляют активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), но вызывают значительно меньше побочных эффектов, характерных для ингибиторов АПФ (кашель, ангионевротический отек и т.д.) [37]. В частности, частота побоч-

ных эффектов лозартана оказалась такой же, как и у плацебо [38].

Применение блокаторов АТ1-рецепторов при диабетической нефропатии [38] и у больных с недиабетическими заболеваниями почек [39] приводит к существенному снижению протеинурии. Имеются сведения о снижении темпов прогрессирования почечной недостаточности при лечении лозартаном [40], кандесартаном [41], ирбесартаном [42, 43].

Комбинированная терапия ингибиторами АПФ и блокаторами АТ1-рецепторов. Теоретически ингибиторы АПФ и блокаторы АТ1-рецепторов должны взаимно дополнять положительные эффекты каждого из классов при их комбинированном применении: антагонисты АТ1-рецепторов в достаточной дозе обеспечивают полное блокирование АТ1-рецепторов, а ингибиторы АПФ, кроме подавления образования АП, способствуют повышенному синтезу брадикинина. Последний вносит существенный вклад не только в снижение АД, но и оказывает ряд других положительных эффектов на сердечно-сосудистую систему и почки [44].

Действительно, у больных с IgA-нефропатией комбинированная терапия лозартаном и ингибитором АПФ приводила к более выраженному антипротеинурическому эффекту, нежели применение каждого из препаратов в отдельности [39]. Следует отметить, что все обследованные пациенты имели нормальный уровень артериального давления ($AD_{cp} = 88,9 \pm 2,2$ мм рт. ст.).

Такие же результаты получены в исследовании CALM [41], где у больных с диабетической нефропатией изучался антипротеинурический эффект кандесартана и лизиноприла, как при монотерапии, так и при их комбинированном применении. Интересно, что различий в уровне АД во всех группах не было отмечено, что не позволяет объяснить более выраженное антипротеинурическое действие комбинированной терапии потенцированием гипотензивных эффектов.

P. Kincaid-Smith и соавт. [45] опубликовали результаты открытого рандомизированного контролируемого исследования, выявившего дополнительный ренопротективный эффект при присоединении к базовой терапии ингибиторами АПФ и блокатора АТ1-рецепторов кандесартана. Исследование проводилось на 60 пациентах, было отмечено достоверное снижение протеинурии и замедление темпов прогрессирования почечной недостаточности.

Блокаторы кальциевых каналов. Большинство других антигипертензивных препаратов практически не влияют на интенсивность протеинурии [46]. Так, например, считается, что БКК, относя-

щиеся к группе нифедипина (дигидропиридиновые БКК), эффективно снижая АД, могут вызвать нарастание протеинурии из-за их свойства снижать тонус приводящей артериолы [28,47]. Вследствие этого клубочки становятся беззащитными перед гемодинамическим ударом в условиях высокого системного АД. Таким образом, при назначении дигидропиридиновых БКК для того, чтобы предотвратить отрицательное воздействие системного АД на клубочки, необходимо достичь снижения систолического АД ≈ 110 мм рт. ст., что крайне затруднено, а возможно и нежелательно, у больных с почечной недостаточностью.

Недигидропиридиновые БКК – дилтиазем и верапамил, в отличие от дигидропиридиновых, практически не влияют на механизм почечной ауторегуляции и, следовательно, тонус приводящей артериолы при их применении не снижается [48]. К положительным эффектам недигидропиридиновых БКК относят также снижение протеинурии, подавление пролиферации мезангия и предотвращение фиброза клубочков и интерстиция [48].

Недигидропиридиновые БКК снижают проницаемость гломерулярной базальной мембраны, особенно, в отношении крупных молекул. Это их свойство, по-видимому, не может быть объяснено лишь снижением АД, поскольку дигидропиридиновые БКК у пациентов с сахарным диабетом типа 2 при сопоставимых цифрах АД не влияют на проницаемость базальной мембраны для макромолекул [48].

При лечении диабетической нефропатии недигидропиридиновыми БКК замедление темпов прогрессирования ХПН сопоставимо с действием ингибиторов АПФ [49,50], а при комбинированном применении этих двух групп препаратов отмечается потенцирование их эффектов [49].

Возвращаясь к механизмам уменьшения протеинурии, следует обратить внимание на то, что экскреция белка снижается постепенно, в течение недель, а то и месяцев, в то время как гемодинамический эффект ингибиторов АПФ наступает уже после первых дней приема препарата [51]. При этом, введение АП в острых фармакологических пробах не вызывает нарастания протеинурии, несмотря на повышение тонуса почечных и периферических сосудов, что указывает на существование других механизмов, ответственных за данный феномен [52]. В первую очередь речь идет об указанном выше улучшении проницаемости базальной мембраны, препятствующей проникновению макромолекул в мезангиальное пространство.

Блокаторы альдостероновых рецепторов. Значение альдостерона в патофизиологии и пато-

морфологии почки изучено недостаточно. Известно, что он принимает участие в регуляции обмена калия, натрия и сосудистого объема и, кроме того, является стимулятором клеточной гипертрофии и фиброза [53,54]. Блокада альдостероновых рецепторов позволяет замедлить процессы *фиброзирования* тканей [55,56] и уменьшить *протеинурию* [57].

Предполагалось, что, блокируя эффекты АП, ингибиторы АПФ и блокаторы АТ1-рецепторов предотвращают образование альдостерона. Однако, как оказалось, существуют и другие механизмы стимуляции альдостерона. В частности, выброс его может быть спровоцирован гиперкалиемией, вызываемой теми же ингибиторами АПФ или блокаторами АТ1-рецепторов [58].

Таким образом, препараты указанных классов, широко используемые при лечении патологии сердечно-сосудистой системы и в целях нефропротекции, опосредованно, за счет повышения уровня калия, могут стимулировать выброс альдостерона надпочечниками со всеми вытекающими отсюда последствиями: усилением процессов фиброзирования тканей, нарастанием протеинурии и прогрессированием ХПН [59, 60]. Косвенно это подтверждается результатами исследования RALES [61], где было отмечено весьма существенное снижение смертности больных с тяжелой сердечной недостаточностью, резистентной к терапии ингибиторами АПФ, при дополнительном назначении блокатора альдостероновых рецепторов альдактона.

Весьма существенно, что в данном исследовании уровень альдостерона в крови умерших был достоверно выше, чем в группе выживших.

Н. Krum и соавт. [62] показали, что дополнительное назначение в течение 8 недель эплеренона – нового селективного блокатора альдостероновых рецепторов, позволило в большинстве случаев нормализовать АД при недостаточной эффективности стандартной терапии ингибиторами АПФ или блокаторами АТ1-рецепторов.

Имеются экспериментальные данные, указывающие на уменьшение процессов фиброзирования в почках и значительный антипротеинурический эффект, достигаемый при применении спиронолактона [63] или эплеренона [55,64].

Таким образом, блокада рецепторов альдостерона могла бы предотвратить или, по крайней мере, замедлить прогрессирование ХПН за счет эффективного контроля системного АД, уменьшения протеинурии и предотвращения склеротических изменений почечного интерстиция [57]. Однако серьезным препятствием для применения блокаторов альдостероновых рецепторов у почечных больных в стадии почечной недостаточности яв-

ляется опасность развития гиперкалиемии. Альдактон вызывает также ряд нежелательных побочных эффектов: гинекомастию, боли в груди у мужчин, дисменорею у женщин предменопаузального возраста [61].

Таким образом, для эффективного снижения темпов прогрессирования ХПН, особенно при точной протеинурии, превышающей 1 г, необходимо следовать современным рекомендациям о необходимости строгого контроля АД (АД \approx 125/75 мм рт. ст. или АД_{ср} \approx 92 мм рт. ст.) [16,65]. При этом предпочтение нужно отдавать ингибиторам АПФ, блокаторам АТ1-рецепторов (при необходимости – в сочетании с диуретиками), недигидропиридиновым БКК. В случае если и после назначения диуретиков не удается достичь целевых уровней АД, возможно дополнительное назначение антигипертензивных препаратов других классов: β -блокаторы, α -блокаторы, дигидропиридиновые БКК. Применение блокаторов альдостероновых рецепторов у больных с почечной недостаточностью требует дальнейшего изучения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Xue JL, Ma JZ, Louis TA, Collins AJ. Forecast of the number of patients with end-stage renal disease in the United States to the year 2010. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2753–2758
2. Lysaght MJ. Maintenance dialysis population dynamics: current trends and long-term implications. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: S37–S40
3. Meyer KB, Levey AS. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: report from the National Kidney Foundation Task Force on cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9 [Suppl 12]: 31–42
4. Lucas MF, Quereda C, Teruel JL et al. Effect of hypertension before beginning dialysis on survival of hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 41 (4): 814–821
5. Adamczak M, Zeier M, Dikow R, Ritz E. Kidney and hypertension. *Kidney Int* 2002; 61 (80): 62
6. Palmer BF. Renal dysfunction complicating the treatment of hypertension. *NEJM* 2002; 347 (16): 1256–1261
7. Preston RA, Singer I, Epstein M. Renal parenchymal hypertension: current concepts of pathogenesis and management. *Arch Intern Med* 1996; 156 (6): 602–611
8. Шанар Ж. Почечные детерминанты сольчувствительной артериальной гипертензии. *Нефрология* 2002; 6 (1): 11–15
9. Guyton AC. Renal function curve: A key to understanding the pathogenesis of hypertension. *Hypertens* 1987; 10: 1–6
10. Keller G, Zimmer Mall G, Ritz E, Amann K. Nephron number in patients with primary hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348: 101–108
11. Brenner BM, Chertow GM. Congenital oligonephronia and the etiology of adult hypertension and progressive renal disease. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 171–175
12. Rostand SG. Oligonephronia, primary hypertension and renal disease: 'is the child father to the man?' *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1434–1438
13. Schmid M, Meyer S, Wegner R, Ritz E. Increased genetic risk of hypertension in glomerulonephritis? *J Hypertens* 1990; 8: 573–577
14. Fagerudd JA, Tarnow L, Jacobsen P et al. Predisposition to essential hypertension and development of diabetic nephropathy in IDDM patients. *Diabetes* 1998; 47: 439–444
15. Strojek K, Grzeszczak W, Morawin E et al. Nephropathy

of type II diabetes: Evidence for hereditary factors? *Kidney Int* 1997; 51:1602–1607

16. Klahr S, Levey AS, Beck GJ et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Engl J Med* 1994; 330: 877–884

17. Cameron JS, Turner DR, Ogg CS et al. The long-term prognosis of patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* 1978; 10: 213–218

18. Rossing P, Hommel E, Smidt UM, Parving H. Impact of arterial blood pressure and albuminuria on the progression of diabetic nephropathy in IDDM patients. *Diabetes* 1993; 42: 715–719

19. Locatelli F, Marcelli D, Comelli M et al. Proteinuria and blood pressure as causal components to progression to end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 461–467

20. Mallick NP, Short CD, Hunt LP. How far since Ellis? The Manchester Study of glomerular disease. *Nephron* 1987; 46: 113–124

21. Breyer JA, Bain RP, Evans JK et al. Predictors of the progression of renal insufficiency in patients with insulin-dependent diabetes and overt diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1996; 50: 1651–1658

22. Peterson JC, Adler S, Burkart JM et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease: the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 1995; 123: 754–762

23. Ruilope LM, Alcazar JM, Hernandez E et al. Does an adequate control of blood pressure protect the kidney in essential hypertension? *J Hypertens* 1990; 8: 525–531

24. Ruggenti P et al. Urinary protein excretion rate is the best independent predictor of ESRF in non-diabetic proteinuric chronic nephropathies. *Kidney Int* 1998; 53 (5): 1209–1215

25. Bakris GL, Williams M, Dworkin L et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 646–661

26. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH et al. Proteinuria as a modifiable risk factor for the progression of non-diabetic renal disease. *Kidney Int* 2001; 60 (3): 1131–1140

27. Klag MJ, Whelton PW, Bryan L et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *NEJM* 1996; 334 (1): 13–18

28. 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 (21): 2719–2728

29. Douglas J. Management of hypertension in high risk special populations. ASN 2002 Satellite Symposium Philadelphia, PA, November, 2002

30. Nosadini R, Tonolo G. Cardiovascular and renal protection in type 2 diabetes mellitus: the role of calcium channel blockers. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: S216–S223

31. Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med* 1998; 339: 1448–1456

32. Wing LM, Arnolda LF, Harvey PJ et al. Low-dose diuretic and/or dietary sodium restriction when blood pressure is resistant to ACE inhibitor. *Blood Press* 1998; 7: 299–307

33. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456–1462

34. Hunsicker LG, Kusek JW, Striker G. for The Modification of Diet in Renal Disease Study Group. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. *NEJM* 1994; 330 (13): 877–884

35. Hunsicker LG, Adler S, Caggiola A et al. Predictors of the progression of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int* 1997; 51 (6): 1908–1919

36. Praga M. Slowing the progression of renal failure. *Kidney Int* 2002; 61 (5): 18–27

37. Красникова ТЛ. Лозартан – блокатор ангиотензин II рецепторов: новое направление в сердечно-сосудистой фармакотерапии. *Клиническая медицина* 1996; 3: 17–21

38. 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. *New Engl J Med* 2001; 345 (12): 861–869

39. Russo D, Pisani A, Balletta MM et al. Additive antiproteinuric effect of converting enzyme inhibitor and losartan in normotensive patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1999; 33 (5): 851–856

40. Mora-Masna J, Cases A, Calero F, Barcelo P. Effect of angiotensin II receptor blockade on renal disease progression in patients with non-diabetic chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 82–84

41. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000; 321 (9): 1440–1444

42. Lewis EJ, Hunsicker LG, William R et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *NEJM* 2001; 345 (12): 851–860

43. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345 (20): 870–878

44. Nassberger J, Cugno M, Amstutz C et al. Plasma bradykinin in angio-edema. *Lancet* 1998; 351 (9117): 1692–1697

45. Kincaid-Smith P, Fairley K, Packham D. Randomized controlled crossover study of the effect on proteinuria and blood pressure of adding an angiotensin II receptor antagonist to an angiotensin converting enzyme inhibitor in normotensive patients with chronic renal disease and proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 597–601

46. Wright JT, Bakris JG, Greene T et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002; 288: 2421–2431

47. Holdaas H, Hartmann A, Berg KJ et al. Renal effects of losartan and amlodipine in hypertensive patients with non-diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (12): 3096–3102

48. Boero R, Rollino C, Massara C et al. Verapamil versus amlodipine in proteinuric non-diabetic nephropathies treated with trandolapril (VVANNTT study): design of a prospective randomized multicenter trial. *J Nephrol* 2001; 14: 15–18

49. Gansevoort RT, Sluiter WJ, Hemmelder MH et al. Antiproteinuric effect of blood-pressure-lowering agents: A meta-analysis of comparative trials. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1963

50. Parving HH, Osterby R, Anderson P, Hsueh W. Diabetic nephropathy. In: Brenner B, ed. *The Kidney*. Philadelphia, Saunders. 1996; 1864–1892

51. Gansevoort RT, de Zeeuw D, de Jong PE. Dissociation between the course of the hemodynamic and proteinuric effects of angiotensin I converting enzyme inhibition. *Kidney Int* 1993; 44: 579

52. Heeg JE, de Jong PE, van der Hem GK, de Zeeuw D. Angiotensin II does not acutely reverse the reduction of proteinuria by long-term ACE inhibition. *Kidney Int* 1991; 40: 734

53. Зверев ЯФ, Брюханов ВМ. Современные представления о механизмах почечного действия альдостерона. *Нефрология* 2001; 5 (4): 9–16

54. Weber KT, Brilla CG, Campbell SE. Myocardial fibrosis: role of angiotensin II and aldosterone. *Basic Research in Cardiology* 1993; 88 [Suppl 1]: 107–124

55. Delyani JA, Rocha R, Cook CS et al. Eplerenone: a selective aldosterone receptor antagonist (SARA). *Cardiovasc Drug Rev* 2001; 19 (3): 185–200

56. Pitt B, Remme W, Zannad F. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *NEJM* 2003; 348 (14): 1309–1321

57. Chrysostomou A, Becker G. Spironolactone in addition to ACE inhibition to reduce proteinuria in patients with chronic renal disease. *N Engl J Med* 2001; 345 (12): 925–926

58. Struthers AD. Aldosterone: Cardiovascular assault. *American Heart Journal* 2002; 144 (5): S2–S7
59. Epstein M. Aldosterone as a mediator of progressive renal disease: pathogenetic and clinical implications. *Am J Kidney Dis* 2001; 37 (4): 677–688
60. Struthers AD. Aldosterone escape during ACE inhibitor therapy in chronic heart failure. *J Cardiac Failure* 1996; 2 (1): 47–54
61. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709–717
62. Krum H, Nolly H, Workman D et al. Efficacy of eplerenone added to renin–angiotensin blockade in hypertensive patients. *Hypertension* 2002; 40: 117–126
63. Brilla CG, Matsubara LS, Weber KT. Antifibrotic effects of spironolactone in preventing myocardial fibrosis in systemic arterial hypertension. *Am J Cardiol* 1993; 71: 12–16
64. Blasi ER, Rocha R, Rudolph AE et al. Aldosterone/salt induces renal inflammation and fibrosis in hypertensive rats. *Kidney Int* 2003; 63 (5): 1791–1800
65. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 3560–3572

Поступила в редакцию 28.09.2003 г.