

Эффективность применения кандесартана при гипертонической болезни и при нефрогенной артериальной гипертензии

Н.М. Чихладзе, О.А. Сивакова, Е.В. Блинова, Т.А. Сахнова, И.П. Колос, Г.Н. Литонова, И.Е. Чазова

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ РК НПК Росмедтехнологии. Москва, Россия

Candesartan effectiveness in essential arterial hypertension and renal arterial hypertension

N.M. Chikhladze, O.A. Sivakova, E.V. Blinova, T.A. Sakhnova, I.P. Kolos, G.N. Litonova, I.E. Chazova

A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, Federal Agency on High Medical Technologies. Moscow, Russia

Цель. Изучить эффективность и переносимость кандесартана при гипертонической болезни (ГБ) и при артериальной гипертензии (АГ) на фоне хронических заболеваний почек.

Материал и методы. В открытое, контролируемое исследование длительностью 12 недель (нед.) были включены 14 пациентов, средний возраст $43,4 \pm 16$ лет, с ГБ ($n=9$) или вторичной АГ почечной этиологии ($n=5$). Исходно и через 12 нед лечения кандесартаном измеряли офисное артериальное давление (АД), проводили суточное мониторирование (СМ) АД, исследовали ряд векторкардиографических и декартографических параметров, определяли активность ренина и концентрацию альдостерона, содержание калия в плазме крови, оценивали уровень микроальбуминурии (МАУ).

Результаты. Целевое АД $< 140/90$ мм рт.ст. было достигнуто у 6 из 14 (42,8 %) пациентов. Присоединение к терапии гидрохлоротиазида (Гхт) привело к усилению антигипертензивного эффекта кандесартана. В среднем по группе достоверно снизилась МАУ с $63,5 \pm 16,8$ мг/сут. до $31,7 \pm 24,4$ мг/сут. ($p < 0,0001$).

Заключение. Терапия кандесартаном, особенно в сочетании с Гхт, эффективна у больных мягкой и умеренной АГ, способна обеспечивать органопротекцию и может быть рекомендована не только при ГБ, но и при симптоматической АГ на фоне хронических заболеваний почек.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, кандесартан, органопротекция, микроальбуминурия.

Aim. To study candesartan effectiveness and tolerability in essential arterial hypertension (EAH) and AH associated with chronic renal disease.

Material and methods. This 12-week open, controlled study included 14 patients (mean age $43,4 \pm 16$ years) with diagnosed EAH ($n=9$) or secondary AH of renal etiology ($n=5$). At baseline and after 12 weeks of candesartan therapy, office blood pressure (BP) measurement, 24-hour BP monitoring (BPM), vectorcardiography and decartography, measurements of plasma renin activity, aldosterone, potassium levels and microalbuminuria (MAU) were performed.

Results. Target BP level $< 140/90$ mm Hg was achieved in 6 out of 14 patients (42,8 %). Additional hydrochlorothiazide (HCT) therapy increased antihypertensive effect of candesartan. On average, MAU reduced from $63,5 \pm 16,8$ to $31,7 \pm 24,4$ mg/d ($p < 0,0001$).

Conclusion. Candesartan therapy, especially combined with HCT, was effective in patients with mild to moderate AH, providing organo-protection. It could be recommended not only in EAH, but also in symptomatic AH associated with chronic renal disease.

Key words: Arterial hypertension, candesartan, organo-protection, microalbuminuria.

Современные подходы к лечению больных артериальной гипертензией (АГ) основываются на применении препаратов, обладающих возможностью длительного, на протяжении суток, контроля артериального давления (АД), способностью обеспечивать органопротекцию и имеющих хороший профиль переносимости.

Результаты многих сравнительно недавних исследований свидетельствуют о том, что этим требованиям вполне соответствуют сартаны – препараты из группы блокаторов АГ₁-ангиотензиновых рецепторов (БАР).

Отдельные представители класса БАР различаются по своей фармакологической активности, путями элиминации из организма и некоторыми другими особенностями, которые изучаются для успешного применения в клинической практике.

Один из представителей БАР кандесартана цилексетил – высокоселективный и сильный блокатор рецепторов АГ₁, обладает высокой липофильностью; длительность его антигипертензивного действия достигает 24–36 ч. Кандесартана цилексетил является пролекарством, после приема внутрь он полностью превращается в активный БАР кандесартан. Из организма кандесартан выводится двумя путями: через почки и с желчью.

Клинические исследования свидетельствуют об эффективности кандесартана у больных мягкой и умеренной АГ и о наличии у него органопротективных свойств [1–5].

Цель исследования – изучение эффективности и переносимости кандесартана при гипертонической болезни (ГБ) и при АГ на фоне хронических заболеваний почек.

Материал и методы

В открытое, контролируемое исследование были включены 14 пациентов (11 мужчин и 3 женщины) в возрасте 20–78 лет (средний возраст $43,4 \pm 16,1$), страдающих АГ разных степеней (ст.) тяжести: у 5 диагностирована I ст., у 6 – II ст. и у 3 – III ст. Длительность АГ по анамнезу составила 2–30 ($11 \pm 9,9$) лет.

Критериями исключения из исследования были: аллергическая реакция или кашель, возникающие на фоне приема препаратов из группы БАР или ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз почечной артерии единственной почки, беременность, почечная или печеночная недостаточность, инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения давностью < 6 месяцев.

За 7–10 дней до включения в исследование всем пациентам отменяли предшествующую антигипертензивную терапию. Больные с высокой АГ принимали препараты центрального действия. После исходного клинико-инструментального обследования им назначали кандесартан в дозе 8 мг 1 раз в сутки, через последующие 4 недели (нед) при отсутствии достижения целевого АД (< 140/90 мм рт.ст.) дозу препарата повышали до 16 мг 1 раз в сутки, при необходимости через последующие еще 4 нед к терапии добавляли гидрохлоротиазид (Гхт) в дозе 12,5 мг/сут. Общая

длительность лечения составила 12 нед. Всем больным исходно, а также через 4, 8 и 12 нед лечения проводили общий осмотр, ручное измерение АД с помощью стандартной сфигмометрии по Н.С.Короткову, утром, до приема препарата, в положении больного сидя (регистрировали среднее значение трех измерений). Всем больным исходно и по окончании исследования проводили суточное мониторирование АД (СМАД), используя приборы SpaceLabs 90207, США.

АД регистрировали каждые 20 мин в дневные часы и каждые 30 мин в ночные часы. Суточный профиль АД оценивали по среднесуточным, среднедневным и средненочным значениям систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД. В эти же сроки всем больным регистрировали электрокардиограмму (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях; у всех обследованных лиц при помощи кардиорегистратора фирмы ATES MEDICA Device (Италия) были получены и введены в компьютер ортогональные ЭКГ (система отведений МакФи-Парунгао). С помощью программного обеспечения, разработанного в Институте кардиологии им. А.Л. Мясникова и Институте проблем передачи информации РАН, вычисляли ряд векторкардиографических (ВКГ) и декартографических (ДЭКАРТО) параметров [6].

Перед началом и по окончании исследования производили биохимические анализы крови с определением содержания в сыворотке крови глюкозы, калия, креатинина, общего холестерина, триглицеридов. Исследовали также показатели ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в покое и после часа ходьбы: концентрацию альдостерона (КАП) и активность ренина в плазме крови (АРП) оценивали методом радиоиммунного анализа с помощью коммерческих наборов фирмы “Immunotek” (Чехия). Микроальбуминурию (МАУ) исходно и через 12 нед лечения определяли иммунотурбодиметрическим методом на биохимическом анализаторе “Экспресс плюс”.

Критериями эффективности терапии были достижение целевого уровня АД < 140/90 мм рт.ст. (полный эффект); снижение САД и ДАД на 10 мм рт.ст., но не до целевого уровня, расценивалось как частичный эффект.

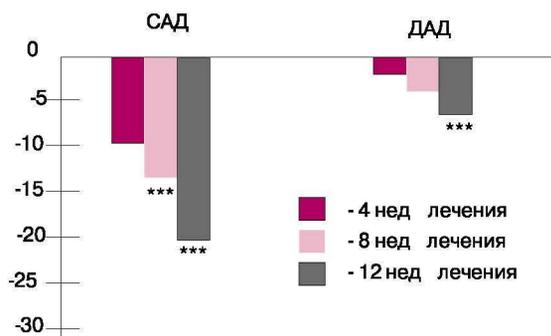
На основании жалоб больных и изменения биохимических показателей крови оценивали переносимость препарата и побочные эффекты.

При статистической обработке использовали программу GraphPad InStat. Для сравнения показателей применяли непараметрический анализ с помощью критерия Манна-Уитни и Вилкоксона. Изменения параметров ЭКГ и ВКГ на фоне лечения оценивали парным непараметрическим методом Вилкоксона. Для выявления взаимосвязи между отдельными показателями вычисляли коэффициент корреляции Пирсона. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Результаты считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В исследование были включены пациенты не только с мягкой и умеренной, но и с тяжелой АГ. У 9 из 14 больных диагностирована ГБ, у 4 – хронический пиелонефрит с достаточной азотовыделительной функцией почек, у 1 – гипертоническая форма хронического гломерулонефрита.

Монотерапия кандесартаном в дозе 8 мг/сут. на протяжении 12 нед была эффективна у 4 пациентов,



Примечание: Δ (мм рт.ст.) – изменение показателя; *** - $p < 0,05$ – достоверность различий между 8 и 12 нед терапии в сопоставлении с 4 нед.

Рис. 1 Динамика показателей САД и ДАД у пациентов с АГ на фоне терапии Атакандом®.

в дозе 16 мг/сут. – у 1 пациента. Кандесартан (16 мг) в комбинации с Гхт (12,5 мг) получали 9 из 14 (64 %) больных.

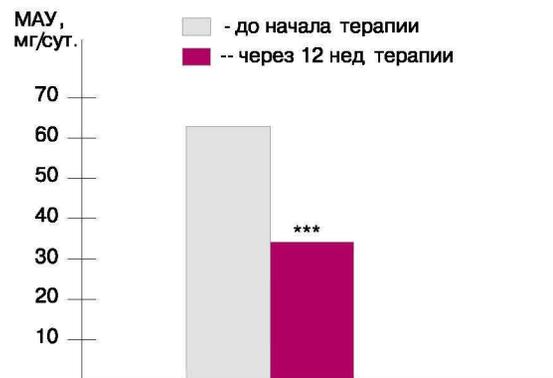
В среднем по группе, по результатам ручного измерения АД, через 12 нед лечения САД снизилось со $156,6 \pm 18,4$ мм рт.ст. до $139,2 \pm 16,7$ мм рт.ст. ($p < 0,0001$), ДАД – с $97 \pm 12,2$ мм рт.ст. до $91,2 \pm 12,1$ мм рт.ст. ($p < 0,0001$). Следует отметить, что уже через 4 нед лечения отмечено достоверное снижение САД со $159 \pm 13,9$ мм рт.ст. до $139,4 \pm 16,1$ мм рт.ст. ($p < 0,0001$), причем степень снижения САД достоверно возрастала к 8 и, особенно, к 12 нед лечения (рисунок 1), динамика ДАД наиболее выражена была после 8 недели лечения, т. е. после присоединения к терапии Гхт.

Целевой уровень по САД и ДАД $< 140/90$ мм рт.ст. был достигнут у 6 из 14 (42,8 %) пациентов. К числу отреагировавших на терапию были отнесены также пациенты со снижением САД и ДАД ≥ 10 мм рт.ст.; по САД таких пациентов, включая достигших целевой уровень АД, было 13 (92,8 %), по ДАД – 9 (64,3 %).

Был проведен анализ эффективности кандесартана в зависимости от исходного уровня АД, а также в зависимости от этиологии АГ.

При оценке эффективности антигипертензивной терапии в зависимости от исходного уровня АД установлено, что у всех 5 больных с I ст. (мягкая) АГ целевой уровень АД был достигнут на фоне монотерапии кандесартаном в дозе 8 мг/сут. Из 6 больных со II ст. АГ снижение АД до целевого уровня отмечено у 1 пациента на фоне монотерапии кандесартаном в дозе 16 мг/сут., у остальных больных на фоне комбинированной терапии кандесартаном и Гхт имела место положительная динамика: САД на 10–40 мм рт.ст. и ДАД на 4–20 мм рт.ст., но не до целевого уровня. Из 3 пациентов с тяжелой АГ (III ст.) у 2 отмечена положительная динамика АД через 12 нед лечения. Для достижения целевого АД в дальнейшем этим пациентам было назначено многокомпонентное антигипертензивное лечение.

Полученные результаты свидетельствуют об антигипертензивной эффективности кандесартана



Примечание: *** - $p < 0,0001$.

Рис. 2 Уровень МАУ до начала лечения и через 12 нед приема Атаканда®.

у больных мягкой и умеренной АГ, что согласуется с данными других исследователей. В клинических работах у больных мягкой и умеренной АГ антигипертензивный эффект кандесартана превосходил эффект лозартана [7] и валсартана [8] и был сопоставим с эффектом эналаприла [9] и амлодипина [3].

В большинстве исследований антигипертензивная эффективность препаратов оценивается у больных эссенциальной АГ, вместе с тем вопросам адекватного контроля АД у больных с вторичными формами АГ не уделяется должного внимания.

При анализе антигипертензивного эффекта в зависимости от этиологии АГ обнаружено, что у больных ГБ САД снизилось со $156,9 \pm 14,5$ мм рт.ст. до $139,3 \pm 8,6$ мм рт.ст. ($p = 0,004$); ДАД – с $96,4 \pm 7,5$ мм рт.ст. до $90,0 \pm 8,4$ мм рт.ст. ($p = 0,008$). Из 4 больных с хроническим пиелонефритом, мягкой и умеренной АГ у 3 АД достигло целевого уровня по САД и у 2 – по ДАД. У больной с тяжелой АГ на фоне хронического гломерулонефрита при 12-недельной комбинированной терапии кандесартаном (16 мг) + Гхт (2,5 мг) существенное снижение АД отсутствовало.

Анализ показателей САД в среднем по группе свидетельствовал о более эффективной коррекции показателей АД в дневные, чем в ночные часы.

Помимо исследования антигипертензивной эффективности кандесартана, была проанализирована его способность к органопротекции.

При исследовании состояния миокарда установлено, что исходно показатели ЭКГ, характеризующие гипертрофию миокарда левого желудочка (ГЛЖ), были увеличены у 4 больных, в т.ч. показатель Соколова-Лайона – у 4 (29 %) и корнельский показатель – у 1 больной. Показатели ВКГ и ДЭКАРТО были увеличены достоверно чаще у всех 14 больных ($p < 0,05$), в т.ч. Rx+Sz – у 12 (86 %) больных, MQRS – у 11 (79 %), IADIM – у 10 (71 %), SQRSxyz и SQRSxz – у 9 (64 %), IADI – у 7 (50 %).

При корреляционном анализе выявлена прямая корреляционная связь между корнельским показателем и показателем нагрузки давлением, оцениваемым по индексу времени САД в ночные часы, т. е. выраженность связи поражения миокар-

да со степенью тяжести АГ в ночные часы ($r=0,6$; $p<0,05$).

На фоне терапии значения показателя Соколова-Лайона уменьшились у 7 (50 %) больных, корнельского показателя – у 8 (57 %). Показатели ВКГ и ДЭКАРТО на фоне терапии уменьшились у 11 (79 %) пациентов, в т.ч. IADIM – у 11 (79 %), SQRSxyz – у 10 (71 %), Rx+Sz, MQRS и SQRSxz – у 9 (64 %).

Выявлено достоверное уменьшение MQRS с $2,2\pm 0,1$ мВ до $2,0\pm 0,1$ мВ и Rx+Sz с $3,2\pm 0,2$ мВ до $3,0\pm 0,2$ мВ ($p<0,05$) на фоне терапии. Отмечена тенденция к уменьшению IADIM с 10800 ± 2050 усл. ед. до 10360 ± 2200 усл. ед. ($p=0,08$).

Установлена прямая корреляционная связь между динамикой вариабельности (Var) САД в ночное время и динамикой ряда ВКГ показателей: AQRS ($r=0,6$; $p<0,05$), MQRS ($r=0,6$; $p<0,05$), SQRSxyz ($r=0,7$; $p<0,05$), SQRSxy ($r=0,6$; $p<0,05$).

О способности кандесартана обеспечивать регрессию ГЛЖ свидетельствуют и другие исследования: в одном из них кардиопротективная эффективность кандесартана подтверждена данными эхокардиографии (ЭхоКГ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) [5].

Препараты из группы БАР, о чем свидетельствуют многочисленные исследования, не оказывают неблагоприятного влияния на биохимические показатели крови. Проведенное лечение существенно не влияло на уровни липидов, глюкозы, креатинина. Гиперкалиемия на фоне лечения кандесартаном не развивалась: исходный уровень калия составил $4,38\pm 0,31$ ммоль/л, а через 12 недель лечения – $4,41\pm 0,45$ ммоль/л. Достоверные изменения в КАП и АРП отсутствовали: отмечена тенденция к снижению КАП со 147 ± 103 пг/мл до 138 ± 104 пг/мл и некоторому повышению АРП с $0,4\pm 1,4$ нг/мл/ч до $1,6\pm 3,1$ нг/мл/ч ($p=0,2$).

Следует отметить, что у большинства пациентов была диагностирована низкорениновая форма АГ, и имела место тенденция к повышению АРП на фоне лечения, что способствовало нормализации состояния РААС.

В последние годы были выполнены работы, свидетельствующие о нефропротективной эффективности БАР. Продемонстрирована их способность уменьшать МАУ или протеинурию и замедлять прогрессирование МАУ до макроальбуминурии [10,11,12]. Нефропротективная эффективность кандесартана проанализирована в ряде исследований у больных с диабетической и недиабетической нефропатией. При сопоставлении эффективности различных доз этого препарата по влиянию на выраженность альбуминурии (АУ) установлено, что на фоне приема 8 мг/сут. препарата АУ снизилась на 33 %, а на фоне 16 и 32 мг/сут. – на 59 % и 52 % соответственно. Это наблюдение позволило заключить, что оптимальной в плане обеспечения нефропротекции является доза кандесартана 16 мг/сут. [13].

В настоящем исследовании с включением пациентов не только с ГБ, но и с хроническими заболеваниями почек, на фоне приема 8–16 мг/сут. кандесартана величина МАУ через 12 нед лечения достоверно снизилась с $63,5\pm 16,8$ мг/сут. до $31,7\pm 24,4$ мг/сут. ($p<0,0001$) (рисунок 2). У 2 пациентов АУ превышала 300 мг/сут., в обоих случаях на фоне лечения также отмечена положительная динамика: снижение уровня АУ на 68,7 % и 65,8 % соответственно.

Среди больных, участвующих в настоящем исследовании, более подробного рассмотрения заслуживает история болезни пациентки с диагностированной гипертонической формой хронического гломеруло-нефрита.

Больная Л, 19 лет. С 17 лет была выявлена АГ: на фоне стабильно высоких цифр АД – 180–200/110–130 мм рт.ст. периодически отмечалось повышение АД до 260/140 мм рт.ст. При обследовании в отделе системных гипертензий Института кардиологии им. А.Л.Мясникова в анализах крови – повышенные показатели креатинина (177 мкмоль/л), мочевины (12,3 мкмоль/л), суточная АУ – 0,3 г/сут. По данным УЗИ и МРТ структурные изменения в почках отсутствовали. Признаки гемодинамически значимого стенозирования почечных артерий по данным дуплексного сканирования и магнитно-резонансной ангиографии не выявлены. Результаты динамической ренографии с $Tc-99m$ ДГПА: практически отсутствует тенденция к выведению препарата с обеих сторон. АД на обеих руках при поступлении – 200/130 мм рт.ст. Показатели ВКГ и ДЭКАРТО увеличены в 2–3 раза, ЭхоКГ выявила увеличение толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ до 1,3 см. На фоне 12-недельной терапии кандесартаном (16 мг/сут.) в сочетании с фуросемидом (40 мг/сут.) наметилась тенденция к снижению АД до 160/100 мм рт.ст.; уменьшились повышенные ранее показатели ДЭКАРТО; АУ снизилась с 310 до 97 мг/сут. Для стабилизации АД в дальнейшем к терапии был присоединен блокатор кальциевых каналов и препарат центрального действия.

Данное наблюдение свидетельствует о возможности и безопасности применения кандесартана в комплексной терапии у больных с высокой АГ нефрогенной этиологии. Несмотря на то, что на протяжении 12-недельной комбинированной терапии целевой уровень АД не был достигнут, отмечено уменьшение протеинурии на 68,7 %.

В настоящее время существуют сообщения, подтверждающие антипротеинурическую эффективность кандесартана у больных хроническим гломеруло-нефритом [14]. Показано, что через 12 нед лечения у больных хроническим гломеруло-нефритом протеинурия снизилась на 26 %, причем антипротеинурический эффект препарата был в равной мере выражен на фоне его приема в дозе 4 мг/сут. и 8 мг/сут. Авторами не установлена корреляционная зависимость между степенью протеинурии и снижением среднего АД.

Приведенные наблюдения, как и результаты других исследований, свидетельствуют о нефропротективной эффективности БАР, которая реализуется не только за счет адекватного снижения системного

АД, но и благодаря блокаде неблагоприятных эффектов ангиотензина II на уровне внутрипочечных АТ₁-рецепторов [4,10,15,16].

Известно, что при назначении препаратов, блокирующих РААС, для обеспечения длительного нефропротективного эффекта по влиянию на конечные исходы (удвоение сывороточного креатинина, развитие терминальной почечной недостаточности) требуется многолетнее медикаментозное лечение. Было показано, что максимальный антигипертензивный и антипротеинурический эффект на фоне препаратов, блокирующих РААС, достигается через 3–4 нед от начала лечения [17,18]. В литературе публикуются доказательства, позволяющие рассматривать кратковременную положительную динамику МАУ на фоне терапии в качестве предиктора эффективности длительной медикаментозной терапии: чем больше выражено начальное уменьшение МАУ, тем медленнее при

длительной медикаментозной терапии прогрессирует ухудшение состояния почек [19–23].

БАР отличаются от других классов антигипертензивных препаратов хорошей переносимостью. В проведенном исследовании переносимость кандесартана у всех пациентов была отличная, побочные эффекты за время наблюдения отсутствовали. Присоединение к терапии ГХТ не ухудшило профиль переносимости.

Полученные данные согласуются с результатами других исследователей и свидетельствуют об антигипертензивной эффективности кандесартана, особенно в сочетании с ГХТ у больных мягкой и умеренной АГ, а также о способности этого препарата проявлять органопротективные, в частности нефропротективные эффекты, что позволяет рекомендовать его длительное применение не только при ГБ, но и при симптоматической АГ на фоне хронических заболеваний почек.

Литература

- Andersson OK, Neldham S. The antihypertensive effect and tolerability of candesartan cilexetil, a new generation angiotensin II antagonist, in comparison with losartan. *Blood press* 1998; 7: 53–9.
- Bakris G, Gradman A, Reif M, et al. Antihypertensive efficacy of candesartan in comparison to losartan: the CALM study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2001; 3: 16–21.
- Farsang C, Kawecka-Jaszcz K, Langan J, et al. for the Multicentre Study Group. Antihypertensive effects and tolerability of candesartan cilexetil alone and in combination with amlodipine. *Clin Drug Invest* 2001; 2: 17–23.
- Mimran A, Aifaro V. Candesartan: nephroprotective effects and treatment of diabetic nephropathy. *Drugs of Today* 2003; 39(6): 439–50.
- Mitsunami K, Inoue S, Maeda K, et al. Three-month effects of candesartan cilexetil, an angiotensin II type 1 (AT1) receptor antagonist, on left ventricular mass and hemodynamics in patients with essential hypertension. *Cardiovascular Drugs and Therapy* 1998; 12: 469–74.
- Блинова Е.В., Сахнова Т.А., Саидова М.А. и др. Информативность показателей ортогональной электрокардиограммы в диагностике гипертрофии левого желудочка. *Тер* 2007; 4: 15–8.
- Meredith P. Clinical comparative trials of angiotensin II type 1 (AT1) – receptor blockers. *Blood press* 2001; 10(Suppl 3): 11–7.
- Fridman K, Wysoky M, Friberg P, et al. A comparison of the inhibitory effects of candesartan cilexetil, losartan and valsartan on the response to angiotensin II in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1999; 12: 135A.
- Zanchetti A, Omboni S, on behalf of the Italian Candesartan Study Group. Comparison of candesartan versus enalapril in essential hypertension. *Am J Hypertens* 2001; 14: 129–34.
- 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: 870–8.
- Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, et al. Randomised controlled trial on 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: 1440–4.
- Wheeldon N, Viberti G, for the MARVAL Trial. Microalbuminuria reduction with valsartan. *Am J Hypertens* 2001; 14: 2A.
- Rossing K, Christensen PK, Hansen BV, et al. Optimal dose of candesartan for renoprotection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Diabetic Care* 2003; 26: 150–5.
- Kurokawa K, Abe K, Saruta T, et al. Antiproteinuric effect of candesartan cilexetil in patients with chronic glomerulonephritis. *J Ren Angiotens Aldoster Syst* 2002; 3(3): 167–75.
- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861–9.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851–60.
- Gansevoort RT, de Zeeuw D, de Long PE. Is the antiproteinuric effect of ACE inhibition mediated by interference in the renin-angiotensin system? *Kidney Int* 1994; 45: 861–7.
- Andersen S, Jacobsen P, Tamow L, et al. Time course of the antiproteinuric and antihypertensive effect of Losartan in diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 771–5.
- Apperloo AJ, de Zeeuw D, de Long PE. Short-term antiproteinuric response to antihypertensive treatment predicts long-term GFR decline in patients with non-diabetic renal disease. *Kidney Int* 1994; 45(Suppl.45): S174–8.
- de Jong PE, Navis GJ, de Zeeuw D. Renoprotective therapy: titration against urinary protein excretion. *Lancet* 1999; 354: 352–3.
- Rossing P, Hommel E, Smidt UM, et al. Reduction in albuminuria predicts diminished progression in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 45 1994; (Suppl.45): S145–9.
- Rossing P, Hommel E, Smidt UM, et al. Reduction in albuminuria predicts a beneficial effects on diminishing the progression of human diabetic nephropathy during antihypertensive treatment. *Diabetologia* 1994; 37: 511–6.
- Gisen Group. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, nondiabetic nephropathy. *Lancet* 1997; 349: 1857–63.

Поступила 11/07–2007