

## Антагонисты АТ<sub>1</sub>-рецепторов ангиотензина II, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента в регуляции гемодинамики и активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Фокус на органопротективные эффекты

М.Л. Максимов\*, О.В. Дралова, А.К. Стародубцев

ГОУ ВПО Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова Росздрава. Москва, Россия

## Angiotensin II type 1 receptor antagonists and ACE inhibitors in the regulation of hemodynamics and renin-angiotensin-aldosterone system activity: focus on the organ protection

M.L. Maksimov\*, O.V. Dralova, A.K. Starodubtsev

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy. Moscow, Russia

---

При длительной активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) отмечается вазоконстрикция, повышение общего периферического сопротивления сосудов, гипоперфузия органов и тканей, задержка жидкости, увеличение объема циркулирующей крови, повышение чувствительности миокарда к токсическому влиянию катехоламинов, ремоделирование миокарда и сосудов, развитие миокардиального и периваскулярного фиброза. Снижение активности РААС может быть обеспечено либо подавлением синтеза ангиотензина II, либо блокадой АТ<sub>1</sub>-рецепторов. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) представляют собой высокоэффективные препараты, широко используемые в лечении сердечно-сосудистых заболеваний: артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца. Основными фармакологическими эффектами ИАПФ являются гемодинамические, нейрогуморальные, антипролиферативные, кардио- и нефропротективный, а также улучшение эндотелиальной функции. Для антагонистов АТ<sub>1</sub>-рецепторов характерны высокая антигипертензивная эффективность, великолепная переносимость, органопротективные свойства, простота использования и отсутствие значимых взаимодействий с другими лекарствами, что незаменимо в повседневной практике клинициста.

**Ключевые слова:** ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, антагонисты АТ<sub>1</sub>-рецепторов ангиотензина II, органопротективные свойства, артериальная гипертензия.

Chronic activation of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) is characterised by vasoconstriction, increased total peripheral vascular resistance, organ and tissue hypoperfusion, fluid retention, increased circulatory volume, increased myocardial sensitivity to toxic effects of catecholamines, myocardial and vascular remodelling, myocardial and perivascular fibrosis. RAAS activity could be reduced by suppressed angiotensin II synthesis, or AT-1 receptor blockage. ACE inhibitors are highly effective in the treatment of such cardiovascular pathology as arterial hypertension, chronic heart failure, or coronary heart disease. Their main pharmacological effects include hemodynamic, neuro-humoral, anti-proliferatory, cardio- and nephroprotective action, as well as endothelial function improvement. AT-1 receptor antagonists are characterised by high antihypertensive effectiveness, perfect tolerability, organ protection, administration simplicity, and no significant interactions with other medications, which makes them essential in daily clinical practice.

**Key words:** Renin-angiotensin-aldosterone system, ACE inhibitors, angiotensin II type 1 receptor antagonists, cardioprotection, nephroprotection, arterial hypertension.

---

© Коллектив авторов, 2010  
e-mail: maksim\_maksimov@mail.ru;  
9152340@mail.ru  
Тел. 8 (916)114-59-55; (495)915-2340

[Максимов М.Л. (\*контактное лицо) – доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Дралова О.В. – аспирант этой же кафедры, Стародубцев А.К. – профессор этой же кафедры].

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) имеет исключительное значение в регуляции многих параметров сердечно-сосудистой системы (ССС) и функции почек, включая поддержание артериального давления (АД) и водно-солевого обмена. Физиологическая роль РААС заключается в сохранении целостности ССС. РААС изменяет сократительную способность миокарда при левожелудочковой гипертрофии (ГЛЖ), вследствие ее влияния на АД и электролитный баланс. Современные исследования показали, что дисбаланс в РААС может стимулировать развитие ангиопатии, в т.ч. диабетической. При длительной активации РААС отмечается вазоконстрикция, повышение общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС), гипоперфузия органов и тканей: уменьшение скорости почечной фильтрации и почечного кровотока, задержка в организме жидкости, увеличение объема циркулирующей крови (ОЦК), повышение чувствительности миокарда к токсическому влиянию катехоламинов, ремоделирование миокарда и сосудов, развитие миокардиального и периваскулярного фиброза [1-6].

Активность РААС в кровообращении главным образом зависит от активности ренина, который рассматривают как ключевой регулятор системы. РААС представляет собой систему ферментов и гормонов, своеобразный каскад, запускающийся выработкой ренина в почках в ответ на снижение перфузии юкстагломерулярного аппарата (ЮГА). Клетки ЮГА развиваются из сосудистых гладких клеток реверсивным метапластическим превращением. Эти клетки расположены в среднем слое приводящих артерий почечных клубочков. В каждой клетке вырабатывается ренин, который накапливается в виде гранул, а затем поступает в ткань почки или общий кровоток. Участки почечной ткани, не содержащие гломерул, практически лишены ренина, т. е. исключительным местом его образования является ЮГА. Методом электронной микроскопии показано, что увеличение секреции ренина почечной тканью сопровождается уменьшением числа гранул и даже их полным исчезновением. Повышенное содержание ренина в почке приводит к увеличению количества гранул и их гиперплазии [7,8].

Секреция ренина стимулируется многими факторами, среди них наиболее важным и мощным считают снижение уровня перфузионного давления, т. е. падение ОЦК в почечных сосудах, уменьшение пульсовой волны и напряжения стенок приносящих клубочковых артериол. Эти изменения кровотока воспринимаются барорецепторами ЮГА, и в ответ его эпителиоидные клетки усиленно образуют ренин. Секреция ренина существенно возрастает и в результате повышения тонуса симпатической нервной системы (СНС), мелкие веточки которой достигают зоны ренинообразующих эпителиоидных клеток ЮГА. В регуляции активности ренина большую роль играют клетки плотного пятна ЮГА, способные улавли-

вать уровень концентрации натрия в жидкости дистальных отделов канальцев и передавать информацию об этом эпителиоидным клеткам, которые при повышенной концентрации натрия в канальцевой жидкости реагируют уменьшением образования ренина, а при пониженной – усилением секреции ренина. При этом изменение активности ренина зависит от усиления или уменьшения секреции альдостерона надпочечниками [9-11].

Стимулирует секрецию ренина и повышает его активность в плазме крови снижение содержания натрия и калия в крови, которое наступает из-за недостатка этих микроэлементов в пище, в результате длительного применения салуретиков или из-за потери их при обильном потоотделении, длительной и обильной рвоте, поносах и т. п. В то же время гипернатриемия и увеличение объема плазмы крови тормозят выработку ренина и снижают его активность. Избыточную секрецию ренина подавляют ангиотензин II (АТ II) и альдостерон, например при первичном гиперальдостеронизме (синдром Конна) содержание ренина в плазме крови находится на самом низком уровне [12-14].

Многочисленные работы по изучению роли ренина подтвердили, что он является одним из важнейших почечных факторов, участвующих в регуляции АД, однако сам по себе не обладает прессорными свойствами. Ренин является протеолитическим ферментом, расщепляющим вырабатываемый в печени ангиотензиноген до неактивного АТ I. АТ I является декапептидом, который посредством ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) расщепляется до биологически активного АТ II. АПФ является тканевой цинк-содержащей металлопротеиназой, в основном вырабатываемой легкими, клеточными мембранами в почках и эндотелиальными клетками сосудов. АТ II продуцируется в тканях лишь определенных органов; его тканевая концентрация гораздо выше циркулирующей [15].

АТ II наиболее клинически значимый биологически активный пептид, который производит РААС, хотя есть и другие: АТ III, АТ IV, АТ 1-5 и АТ 1-7. АТ II обладает вазоконстрикторным действием на мускулатуру гладкомышечных клеток (ГМК), усиливает сократимость миокарда, стимулирует продукцию альдостерона, стимулирует экскрецию катехоламинов из мозгового вещества надпочечников и симпатических нервных окончаний, стимулирует СНС, усиливает жажду, и желание употреблять соленую пищу. АТ II также регулирует транспорт натрия с помощью эпителиоцитов кишечника и почек [16,17].

АТ II действует через рецепторы четырех типов: АТ<sub>1</sub>, АТ<sub>2</sub>, АТ<sub>3</sub>, АТ<sub>4</sub>, является центральным действующим звеном РААС. Наиболее хорошо изучены первые два – рецепторы к АТ II 1 (АТ<sub>1</sub>) и 2 (АТ<sub>2</sub>) типов. Оба рецептора представляют собой G-связанные полипептиды, содержащие ~ 360 аминокислот.

В организме человека рецепторов типа АТ<sub>1</sub> значительно больше по сравнению с рецепторами типа АТ<sub>2</sub>, и таким образом эффекты от стимуляции АТ II в основном обусловлены стимуляцией АТ<sub>1</sub> рецепторов: артериальная вазоконстрикция, в т.ч. повышение гидравлического давления в почечных клубочках (вазоконстрикция приносящих и в еще большей степени выносящих артериол), сокращение мезангиальных клеток и снижение почечного кровотока, усиление реабсорбции натрия в проксимальных почечных канальцах, секреция альдостерона корой надпочечников, секреция вазопрессина, эндотелина-1, высвобождение ренина, усиление высвобождения норадреналина из симпатических нервных окончаний, активация симпатoadrenalовой системы (САС) (центральная на пресинаптическом уровне и периферическая в надпочечниках), стимуляция процессов ремоделирования сосудов и миокарда: пролиферация и миграция ГМК сосудов, гиперплазия интимы, гипертрофия кардиомиоцитов (КМЦ) и фиброз миокарда [18-20].

Исследования последних лет показывают, что кардиоваскулярные эффекты АТ II, опосредованные АТ<sub>2</sub> рецепторами, противоположны эффектам, обусловленным возбуждением АТ<sub>1</sub> рецепторов, и являются относительно слабо выраженными. Рецепторы типа АТ<sub>2</sub> в изобилии представлены в тканях плода, в тканях взрослого человека они обнаружены в миокарде, мозговом веществе надпочечников, в почках, репродуктивных органах, мозге; через них регулируется клеточный апоптоз. Стимуляция АТ<sub>2</sub> рецепторов сопровождается вазодилатацией, ингибированием клеточного роста, в т.ч. подавлением пролиферации клеток (эндотелиальных и ГМК сосудистой стенки, фибробластов и др.), торможением гипертрофии КМЦ. Показано, кроме того, увеличение продукции оксида азота (NO). Рецепторы АТ<sub>2</sub> имеют высокое сродство к АТ III, а рецепторы АТ<sub>4</sub> – к АТ IV. Другие ангиотензиновые рецепторы и их роль в организме человека и животных мало изучены. Возможно, их стимуляция приводит к увеличению синтеза вазодилатирующих субстанций [21-24].

Снижение активности РААС может быть обеспечено либо блокадой активности ренина, либо подавлением синтеза АТ II, либо блокадой АТ<sub>1</sub> рецепторов. В клинических условиях для решения этой задачи применяют соответственно прямой ингибитор ренина (ПИР), ингибиторы АПФ (ИАПФ) или антагонисты АТ<sub>1</sub> рецепторов (АРА).

### ИАПФ в регуляции активности РААС

ИАПФ представляют собой высокоэффективные препараты, широко используемые в лечении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ): артериальной гипертензии (АГ), хронической сердечной недостаточности (ХСН), ишемической болезни сердца (ИБС). Актуальность их применения в практике лечения заболеваний ССС обусловлена эффектами

блокады нейрогуморальных систем, кардио- и нефропротективными свойствами [25,26].

Номенклатура ИАПФ в течение последних лет неуклонно расширялась и включила в себя > 30 препаратов, которые различаются по фармакокинетическим свойствам, продолжительности действия, активности исходного препарата и степени тканевой биодоступности. По химическому строению препараты различаются по тому, какая химическая группа (сульфгидрильная, карбоксиалкильная, фосфинильная или гидроксамовая) в их молекуле связывается с ионом цинка в активных центрах ангиотензин-I-превращающего фермента. Однако эти различия в химическом строении не оказывают значимого влияния на клиническую эффективность препаратов.

В основе клинически значимых фармакологических эффектов ИАПФ лежит их способность подавлять активность фермента, превращающего АТ I в АТ II (кининазы II или АПФ), и таким образом влиять на функционирование РААС [27].

Действие ИАПФ не ограничивается блокадой превращения мало- или неактивного АТ в активное прессорное вещество АТ, блокируя как циркуляторный, так и тканевой АПФ. Препараты этой группы способны тормозить секрецию альдостерона и вазопрессина. Помимо этого, ИАПФ препятствуют разрушению брадикинина, который в свою очередь, накапливаясь в эндотелии, действуя через В<sub>2</sub> рецепторы вызывает релаксацию гладких мышц сосудов и способствует высвобождению зависимого от эндотелия релаксирующего фактора и вазоактивных простагландинов (простаглицина и простаглицина Е2). Под влиянием ИАПФ снижается синтез других сосудосуживающих и антиадренергических веществ (норадреналина, аргинина-вазопрессина, эндотелина-1), участвующих в патогенезе дисфункции сердца и АГ. В настоящее время принято, что основные эффекты ИАПФ обусловлены блокадой в различных тканях (например: сосуды, почки, сердце). Тканевые эффекты АТ II, а также других эффекторных пептидов РААС – ангиотензиногена (1-7), АТ I, III, IV – опосредованы специфическими ангиотензиновыми (АТ-) рецепторами. В настоящее время идентифицированы АТ<sub>1</sub>, АТ<sub>2</sub>, АТ<sub>4</sub>-рецепторы и предполагается существование АТ<sub>3</sub>- и АТ<sub>x</sub>-рецепторов, однако сердечно-сосудистые эффекты активации РААС реализуются главным образом через АТ<sub>1</sub>-рецепторы [28-30].

Различают следующие основные фармакологические эффекты ИАПФ: гемодинамические, нейрогуморальные, антипролиферативные, почечные и другие.

Гемодинамический эффект ИАПФ реализуется через их способность снижать ОПСС, вызывать натрийурез, однако мало изменять частоту сердечных сокращений (ЧСС). Блокада тканевого АПФ и уменьшение содержания АТ II в органах-мишенях

(например, в сосудистой стенке) также способствуют уменьшению тонуса периферических сосудов. У пациентов с нормальным и повышенным АД без СН ИАПФ практически не влияют на минутный и ударный объемы сердца. В отличие от других вазодилататоров ИАПФ также не вызывают рефлекторной тахикардии, по-видимому, за счет воздействия на барорецепторы, усиления парасимпатической активности и, возможно, уменьшения симпатической активности. Также не происходит изменений ЧСС во время физической нагрузки. ИАПФ уменьшают гипертрофию левых отделов сердца и эндотелиальную дисфункцию у пациентов с ИБС, АГ, инсулин-независимым сахарным диабетом (СД) и СН. Также ИАПФ уменьшают эндотелиальную дисфункцию. Данное свойство связывают с ослаблением вазоконстрикции и усилением выработки NO в результате увеличения образования брадикинина при блокаде АПФ [31,33].

У пациентов с ХСН ИАПФ улучшают клиническую симптоматику, качество жизни, замедляют прогрессирование болезни, снижают заболеваемость и улучшают прогноз больных с ХСН, а также предотвращают наступление клинически выраженной декомпенсации. Это связано с их способностью вызывать как артериальную, так и венозную вазодилатацию. Венозная вазодилатация повышает емкость венул, уменьшает нагрузку на правое предсердие, уменьшает давление в легочной вене, снижается нагрузка объемом левого желудочка (ЛЖ), уменьшается застой в малом круге кровообращения [32].

Артериальная вазодилатация приводит к уменьшению ОПСС и увеличению сердечного выброса. Применение ИАПФ улучшает способность КМЦ к релаксации, а при их длительном приеме сокращает гипертрофию миокарда [33,37,38].

Короткий курс приема ИАПФ сопровождается уменьшением содержания АТ II, однако по механизму отрицательной обратной связи увеличивается выброс ренина и уровень АТ I. АТ II обладает мощным вазоконстрикторным действием на ГМК, повышает сократимость миокарда, продукцию альдостерона, экскрецию катехоламинов из мозгового вещества надпочечников и из симпатических нервных окончаний, стимулирует СНС, усиливает жажду и желание употреблять соленую пищу. АТ II также регулирует транспорт натрия с помощью эпителиоцитов кишечника и почек. Таким образом, ИАПФ уменьшают содержание в плазме адреналина, норадреналин и вазопрессина [34,35].

К повышению уровня АТ I приводит увеличение концентрации брадикинина, а также активация альтернативных путей превращения АТ I в АТ II. Таким образом, применение ИАПФ повышает уровень кининов, простаглицлина и NO. При длительном применении ИАПФ уменьшается выработка альдостерона, в норме стимулируемая гиперкалиемией,

гипермагниемией и АКТГ, таким образом, усиливается выведение из организма натрия и воды [37].

При длительном применении ИАПФ возникает антипролиферативный эффект: снижение гипертрофии мышечного слоя сосудистой стенки и миокарда, уменьшение пролиферации внеклеточного матрикса. Возможными механизмами действия ИАПФ на уменьшение гипертрофии миокарда считают: механическая причина за счет сокращения преднагрузки и постнагрузки, а также уменьшение индуцируемой АТ II симпатической активности и снижение способности стимуляции роста [36]. ИАПФ уменьшают образование коллагена за счет блока АТ II, который действует как непосредственно на фибробласты, так и косвенно за счет стимуляции секреции альдостерона. Торможение роста и пролиферации ГМК и фибробластов в меди артерий приводит к увеличению их просвета, а также восстанавливает и улучшает эластичность артериальной стенки. Таким образом, нормализуется центральная гемодинамика и снижается ОПСС [38-40].

Появились новые данные в объяснении антифибротического действия ИАПФ на миокард при АГ. Исследователи считают, что этот эффект ИАПФ является результатом торможения гидролиза N-ацетил-серил-аспартил-лизил-пролина, приводящего к уменьшению пролиферации фибробластов, воспалительных клеток инфильтрации, экспрессии трансформирующего фактора роста  $\beta$  и отложению коллагена. Помимо этого ИАПФ препятствуют апоптозу КМЦ [41-43].

ИАПФ оказывают благоприятный эффект на почки, т. к. расширяют преимущественно эфферентные артериолы и меньше влияют на афферентные. Таким образом, снижается внутривенное давление, уменьшается протеинурия, увеличивается почечный плазматок с незначительным изменением скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Несмотря на уменьшение сосудистого сопротивления в клубочках, СКФ остается неизменной или увеличивается вместе с фильтрационной фракцией. В результате улучшения почечной гемодинамики растет натрийурез, уменьшается выработка альдостерона, что приводит к замедлению прогрессирования нефропатии [44-46].

При АГ нарушается функция почек с участием двух основных механизмов: клубочковой ишемии за счет сужения прегломерулярных артерий, перигломерулярного фиброза и увеличения интрагломерулярного давления. Примерно у каждого 13-го больного гипертонической болезнью (ГБ) повышен креатинин сыворотки. По данным скрининговых обследований до 10% больных мягкой АГ имеют микроальбуминурию (МАУ), являющуюся независимым фактором риска (ФР) ряда осложнений [47,48].

Исследование AIPRI (The ACE Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study) с участием 583 пациентов с хроническими заболеваниями почек

и снижением СКФ от 30 до 60 мл/мин, рандомизированных к приему беназеприла или плацебо. Применение беназеприла в течение 3 лет позволило снизить риск удвоения креатинина на 53% и риск развития терминальной почечной недостаточности на 38% по сравнению с плацебо, в т.ч. в группе (гр.) с исходной СКФ 46 — 60 мл/мин — на 71%, 30 — 45 мл/мин — на 46%. Максимальную пользу от применения ИАПФ наблюдали при протеинурии > 1 г/сут., а также у пациентов с хроническим гломерулонефритом или диабетической нефропатией. Нефропротективный эффект ИАПФ сохранялся при более продолжительном наблюдении за больными [49].

В исследовании EUCLID (EURODIAB Controlled trial of Lisinopril in Insulin-dependent Diabetes) сравнивалась эффективность терапии лизиноприлом с плацебо у 530 пациентов с инсулинозависимым СД на степень прогрессирования нефропатии и ретинопатии. Участвовали больные с нормальным АД и нормальными МАУ. Через 2 года было получено достоверное снижение экскреции альбумина на 18,8% и уменьшение МАУ на 49,7% в гр. лизиноприла в сравнении с плацебо. Также достоверно меньше в гр. пациентов, получавших лизиноприл, прогрессировала ретинопатия: 13,2% случаев в гр. лизиноприла и в 23,4% случаев в гр. плацебо [50,51].

При сравнении эффективности ИАПФ и блокаторов кальциевых каналов (АК) в исследовании BRILLIANT (Blood pressure, Renal effects, Insulin control; Lipids, Lisinopril And Nifedipine Trial), проводившемся с участием 335 больных АГ и инсулинозависимым СД, имеющих признаки нефропатии, продемонстрировало значительно большее снижение экскреции альбумина в гр. больных, леченных лизиноприлом (40%) по сравнению с гр. нифедипина (8%), хотя снижение АД было одинаковым.

Исследование ACEi-1 Trial (Angiotensin-converting-enzyme inhibition-1 Trial) — применение каптоприла в течение 4 лет у больных СД I типа с протеинурической стадией диабетической нефропатии (ДН) снизило частоту развития хронической почечной недостаточности (ХПН) и потребность в лечении диализными методами в 2 раза по сравнению с больными из гр. плацебо [52].

Для подтверждения собственного нефропротективного эффекта фозиноприла, не связанного со снижением АД, выполнено исследование PREVEND IT (Prevention of Renal Vascular End-Stage Disease Intervention Trial). В исследование были включены 854 пациента с МАУ, которым назначали два препарата в течение 46 мес.: правастатин и фозиноприл, каждый с плацебо-контролем. Основной целью исследования была оценка влияния фозиноприла и правастатина на сердечно-сосудистые осложнения (ССО) и почечную недостаточность у больных с МАУ, нормальным уровнем АД и общего холестерина. За первые 3 мес. уровень альбуминурии существенно

снижился у больных, принимавших фозиноприл, что сохранялось на протяжении 4 лет наблюдения. Применение правастатина не сопровождалось изменением со стороны МАУ. В сравнении с плацебо фозиноприл уменьшил риск инсульта, но не влиял на риск инфаркта миокарда (ИМ) [54].

В исследовании REIN (Ramipril Efficacy in Nephropathy) были включены больные только недиабетическими хроническими заболеваниями почек. 352 пациента были разделены на 2 гр.: в первой протеинурия составляла 1-3 г/сут., во второй > 3 г/сут., и рандомизированы к приему рамиприла/плацебо и антигипертензивных препаратов (АГП) других групп, позволявших достичь величин диастолического АД (ДАД) < 90 мм рт.ст. Основным критерием эффективности была динамика снижения СКФ [56].

Целью исследования REIN стало подтверждение того, что уменьшение экскреции белков с мочой с помощью ИАПФ превосходит другие схемы антигипертензивной терапии (АГТ), эффективно снижающие АД, по способности тормозить снижение СКФ и предупреждать терминальную ПН (ТПН) [56].

Рамиприл достоверно уменьшает скорость снижения СКФ, составившую 0,53 мл/мин/мес. у пациентов, лечившихся ИАПФ, и 0,88 мл/мин/мес. в гр. плацебо ( $p=0,03$ ). Рамиприл достоверно уменьшал риск удвоения креатининемии и развития ТПН в 2 раза по сравнению с плацебо.

Была подтверждена связь между падением СКФ и протеинурией, причем показатели протеинурии являются более важной детерминантой стояния почек, чем уровень АД. При наблюдении за 96 пациентами, в течение 5 лет принимавших рамиприл, были получены следующие результаты: величина СКФ у пациентов, принимавших рамиприл, на 33% превосходила таковую у не лечившихся ИАПФ. Спустя 36 мес. после начала исследования развитие ТПН отмечено у 30% не получавших ИАПФ; в гр., принимавших рамиприл, напротив, не наблюдали ни одного случая необратимого ухудшения функции почек. Способность рамиприла препятствовать ухудшению фильтрационной функции почки оказалась максимальной при наибольших величинах экскреции белка с мочой. Нефропротективный и антипротеинурический эффекты рамиприла наблюдались как у больных АГ, так и у нормотензивных [53].

На основании многочисленных исследований было доказано, что добавление к стандартной АГТ ИАПФ или использование их в качестве монотерапии снижает степень прогрессирования нефропатии.

РААС играет важную роль в патогенезе и прогрессировании атеросклероза. При назначении ИАПФ замедляется развитие атеросклероза. Этот эффект можно объяснить блокадой образования АТ II и увеличением уровней брадикинина и NO, которые улучшают эндотелиальную функцию [42,43].

Опубликован анализ трех исследований: HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation study), EUROPA (European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease), PEACE (Prevention of Events with Angiotensin-Converting Enzyme inhibition) по влиянию ИАПФ у 29805 пациентов с наличием атеросклероза, но без дисфункции ЛЖ, на показатели общей смертности, фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий (ССС). Показано, что назначение ИАПФ приводит к достоверному снижению общей смертности – 7,8 vs 8,9% ( $p=0,0004$ ), сердечно-сосудистой смертности – 4,3 vs 5,2% ( $p=0,0002$ ), нефатальных ИМ – 5,3 vs 6,4% ( $p=0,0001$ ), МИ – 2,2 vs 2,8% ( $p=0,0004$ ), СН – 2,1 vs 2,7% ( $p=0,0007$ ) и проведению аортокоронарного шунтирования – 6,0 vs 6,9% ( $p=0,0036$ ). Эти данные оказались аналогичны результатам, полученным при анализе 5 исследований больных с ХСН или дисфункцией ЛЖ. Авторы пришли к выводу, что ИАПФ следует назначать всем пациентам с промежуточным риском при наличии атеросклеротического процесса [55-57].

АПФ найден в центральной нервной системе – в эндотелии церебральных артерий, клетках хориоидного сплетения и астроцитах. АПФ, АТ II и рецепторы к нему имеются в допамин-синтезирующих нейронах в ядре блуждающего нерва.

В исследовании HOPE изучали ИАПФ, рамиприл, у 9297 пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, причем у 1013 человек в анамнезе был МИ. В этой гр. пациентов рамиприл эффективно снизил АД на 11/4 мм рт.ст., а комбинированная конечная точка: МИ, ИМ и смерть, была ниже на 30% [57].

Согласно европейским рекомендациям, ИАПФ показаны для лечения АГ (класс I, уровень доказательности A). У больных АГ первичной целью лечения является контроль АД, который может быть достигнут с помощью различных препаратов, снижающих риск ССО при длительной терапии, в т.ч. диуретиков,  $\beta$ -адреноблокаторов ( $\beta$ -АБ), ИАПФ, АК и АРА. В ряде крупных, длительных, сравнительных исследований преимущества какой-либо определенной схемы лечения отсутствовали [58-62].

### **Блокаторы АТ<sub>1</sub>-рецепторов АТ II в регуляции активности РААС**

Очевидно, что все основные клинически значимые эффекты АТ II опосредуются АТ<sub>1</sub>-рецепторами, что, в первую очередь, объясняет клиническое применение селективных блокаторов рецепторов I типа АТ II (АРА). АРА – один из новых и наиболее динамично развивающихся классов кардиологических препаратов. Появившись в начале 90-х годов, они стремительно завоевали место среди основных классов АГП.

АРА подавляют активность АТ II. Установлено, что перепроизводство ренина и связанных с ним

метаболитов, в первую очередь АТ II, ведет не только к АГ, но и к повреждению органов-мишеней, являясь одним из основных факторов прогрессирования АГ и ее осложнений, ремоделирования сердца и сосудов [63].

Первым АРА, внедренным в терапевтическую практику в 1971г, был саралазин – пептидное соединение, близкое по структуре к АТ II. Саралазин блокировал прессорное действие АТ II и понижал тонус периферических сосудов, уменьшал содержание альдостерона в плазме, понижал АД. Однако к середине 70-х годов опыт применения саралазина показал, что он обладает свойствами частичного агониста и в ряде случаев дает плохо прогнозируемый эффект (в виде чрезмерных гипотензии или гипертензии). При этом хороший антигипертензивный эффект проявлялся при состояниях, сопряженных с высоким уровнем ренина, тогда как на фоне низкого уровня АТ II или при быстрой инъекции АД повышалось. В связи с наличием агонистических свойств, а также ввиду сложности синтеза и необходимости парентерального введения широкого практического применения саралазин не получил.

В начале 90-х годов был синтезирован первый непептидный селективный антагонист АТ<sub>1</sub>-рецепторов, эффективный при приеме per os – лозартан, получивший практическое применение в качестве антигипертензивного и нефропротективного средства. В настоящее время в мировой лечебной практике применяются или проходят клинические испытания несколько синтетических непептидных селективных блокаторов АТ<sub>1</sub> – валсартан, ирбесартан, кандесартан, лозартан, телмисартан, эпросартан, золарсартан, тазосартан, олмесартан (золарсартан и тазосартан пока не зарегистрированы в России).

Антигипертензивный эффект антагонистов АТ II обусловлен снижением ОПСС вследствие устранения прессорного влияния АТ II, уменьшением реабсорбции натрия в почечных канальцах, уменьшением активности РААС и медиаторных процессов в СНС. Антигипертензивный эффект при длительном применении стабилен, т.к. он обусловлен также регрессией патологического ремоделирования сосудистой стенки. В основе антигипертензивного действия и других фармакологических эффектов АРА лежат несколько механизмов – один прямой и, по меньшей мере, два опосредованных [64].

Прямой механизм антигипертензивного действия АРА связан с ослаблением эффектов АТ II, которые опосредуются АТ<sub>1</sub>-рецепторами. Блокируя АТ<sub>1</sub>-рецепторы, АРА уменьшают вызываемую АТ II артериальную вазоконстрикцию, снижают повышенное гидравлическое давление в почечных клубочках, а также уменьшают секрецию таких вазоконстрикторных и антинатрийуретических веществ, как альдостерон, аргинин-вазопрессин, эндотелин-1 и норадреналин. При длительном применении АРА ослабляют пролиферативные эффекты АТ II, а также

альдостерона, аргинин-вазопрессина, эндотелина-1 и норадреналина в отношении КМЦ и ГМК сосудистой стенки, а также фибробластов и мезангиальных клеток [65].

Косвенные механизмы фармакологических эффектов АРА связаны с реактивной гиперактивацией РААС в условиях блокады АТ<sub>1</sub>-рецепторов, которая ведет, в частности, к повышенному образованию АТ II и АТ III, АТ IV и АТ 1-7. Эти эффекторные пептиды РААС в условиях блокады АТ<sub>1</sub>-рецепторов вызывают дополнительную стимуляцию АТ<sub>2</sub>- и АТх-рецепторов, вызывая артериальную вазодилатацию, натрийурез и антипролиферативное действие [66].

Органопротективные свойства АРА были обнаружены в исследовании, проведенном на линии спонтанно гипертензивных крыс, предрасположенных к инсульту; животные получали либо плацебо, либо эпросартан. В первой гр. показатель летальности через 6 нед. составил 50%, через 9 – 100%. В гр. активного лечения через 18 нед. все животные были живы, у них отсутствовали признаки поражения органов-мишеней – миокарда, головного мозга и почек, что позволило сделать заключение об органопротективном действии эпросартана. Для оценки эффективности АРА и β-АБ было проведено исследование LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension). В проспективное, рандомизированное, двойное слепое исследование LIFE были включены 9193 больных в возрасте 55-80 лет эссенциальной АГ и признаками ГЛЖ. Средняя продолжительность наблюдения составила 4,8 года. Больные были рандомизированы на две сопоставимые по клиническим и демографическим показателям гр. для приема лозартана 50 мг/сут. либо ателолола 50 мг/сут. Целевым АД считали значения < 140/90 мм рт.ст. При недостаточной эффективности стартовой терапии добавляли гидрохлортиазид 12,5 мг, а затем увеличивали дозы сравниваемых препаратов до суточной дозы 100 мг. Результаты исследования показали, что терапия больных АГ, основанная на лозартане, по некоторым показателям превосходила по эффективности терапию, основой которой был ателолол. Были отмечены достоверные различия (в пользу АРА) в суммарной частоте смерти от сердечно-сосудистых причин, ИМ и МИ. Особенно значительным представляется различие частоты развития МИ (при расчете на 1 тыс. чел./лет наблюдения: 10,8 – в гр. лозартана и 14,5 – в гр. ателолола. У больных СД, принимавших лозартан, значительно реже наблюдалась протеинурия по сравнению с гр. ателолола – 8% и 15% соответственно (p=0,002), что свидетельствует о ренопротективных свойствах лозартана и о его способности нормализовывать функцию эндотелия [67-70].

Все вышеперечисленные эффекты АТ II, так или иначе, вовлечены в регуляцию АД в норме, а также в поддержание его на патологически высоком уровне при АГ. Избирательная блокада рецепторов АТ<sub>1</sub> не только позволяет устранить патологически возросший тонус сосудистой стенки и предупреждать патологическое ремоделирование сосудистой системы и миокарда, но способна обеспечивать регрессию гипертрофии и улучшать диастолическую функцию сердца, устраняя ригидность стенки миокарда у больных АГ.

В рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании IDNT (Irbesartan type 2 Diabetic Nephropathy Trial) с участием 1590 пациентов сравнивали эффективность применения АРА (ирбесартан) и АК (амлодипина) у пациентов с СД 2 типа (СД-2) и поражением почек. Эффекты препарата в дозе 300 мг/сут. сравнивали с действием амлодипина 10 мг/сут. и плацебо в течение в среднем 2,6 лет. Показано, что частота достижения конечных точек при применении ирбесартана в целом была на 20% ниже, чем в гр. плацебо, и на 23% ниже, чем в гр. амлодипина. При этом риск удвоения исходного уровня креатинина был ниже, чем в указанных группах на 33% и 37%, соответственно, а риск развития ТПН – на 23%. При этом нефропротективный эффект ирбесартана не зависел от уровня АД [71].

В другом двойном слепом, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании с применением ирбесартана IRMA-II (Irbesartan Microalbuminuria II trial) у 590 больных АГ и СД-2 было зарегистрировано значительное дозозависимое снижение частоты развития МАУ (конечной точки исследования), независимого ФР ССО: в гр. плацебо таких больных оказалось 14,9%, в гр. ирбесартана с дозой 150 мг/сут. – 9,7%, ирбесартана 300 мг/сут. – 5,2%. Снижение риска развития диабетической нефропатии проявлялось независимо от антигипертензивного эффекта препарата [72,73].

В двойном слепом, плацебо-контролируемом, рандомизированном исследовании RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan) изучали влияние лозартана на прогрессирование нефропатии у 1513 больных СД-2. В исследование включили больных с протеинурией (соотношение альбумин/креатинин в первой утренней порции мочи не < 300 мг/л) и уровнем креатинина в сыворотке крови 1,3–3,0 мг/дл. К терапии обычными АГП (за исключением ИАПФ и АРА) добавляли лозартан (50 мг/сут.) или плацебо. В случае если целевой уровень АД не был достигнут в течение 4 нед., дозу лозартана увеличивали до 100 мг/сут. При недостаточном антигипертензивном эффекте на 8-м мес. лечения к схеме подключали диуретики, АК, β-АБ или препараты центрального действия. Период наблюдения в среднем составил 3-4 года. Суточная экскреция альбумина с мочой снизилась с 115±85 мг до 66±55 мг (p=0,001), а уро-

вень гликозилированного гемоглобина – с  $7,0 \pm 1,5\%$  до  $6,6 \pm 1,26\%$  ( $p=0,001$ ). Добавление лозартана к схеме АГТ снизило частоту достижения первичных конечных точек в целом на 16%. Риск удвоения уровня сывороточного креатинина снижался на 25% ( $p=0,006$ ), вероятность развития ТПН – на 28% ( $p=0,002$ ). В гр. лозартана степень редукции протеинурии составила 40% ( $p<0,001$ ), в то время как в гр. контроля этот показатель не изменился. Отмечено, что за время наблюдения (в среднем 3,5 года) в гр. лозартана, в сравнении с плацебо, отмечалось независимое от антигипертензивного эффекта благоприятное действие препарата, выразившееся в снижении протеинурии на 35%, риска удвоения исходного уровня креатинина – на 25%, развития ТПН – на 28%. Снижение АД оказалось сопоставимым в обеих гр., что свидетельствует об отсутствии связи между нефропротективным и антигипертензивным эффектами лозартана [74,75].

В исследовании MARVAL (MicroAlbuminuria Reduction with Valsartan) принимали участие 332 пациента с СД-2 и МАУ с или без АГ: на фоне лечения валсартаном 80 мг/сут. уровень альбуминурии достиг нормы в конце периода наблюдения у 29,9% больных, тогда как на фоне терапии амлодипином 5 мг/сут. – у 14,5% (различия высоко достоверны,  $p<0,001$ ) независимо от снижения АД. Таким образом, его можно применять для снижения протеинурии у пациентов с нормальным уровнем АД [76].

В исследовании VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation) приняли участие 15245 больных ГБ с высоким риском осложнений, из которых 7080 больных (46,4%) получали валсартан ( $n=3263$ ) или амлодипин ( $n=3817$ ) в монотерапии. В среднем период наблюдения составил 3,2 года. Уровни АД на фоне лечения в гр. больных достоверно не отличались; не было выявлено достоверных различий в частоте нежелательных ССС: МИ, ИМ, смерть [77].

В ряде исследований продемонстрировано, что при лечении мягкой и умеренной АГ эффективность валсартана сравнима с таковой эналаприла, лизиноприла и лозартана. В исследование Val-MARC (Valsartan – Managing BP Aggressively and Evaluating Reductions in hsCRP) вошли 1668 пациентов с АГ II ст, рандомизированно получавших либо валсартан (160 мг/сут.), либо валсартан и гидрохлортиазид (12,5 мг/сут.) в течение первых 2 нед. На протяжении сле-

дующих 4 нед. все пациенты принимали валсартан в увеличенной до 320 мг/сут. дозе. Наблюдение продолжалось еще 6 нед., во время которых был допустим прием гидрохлортиазида (12,5 мг/сут.) всеми участниками, для достижения целевых уровней АД. Комбинированная терапия привела к более выраженному снижению как систолического АД –  $-25$  vs  $-18$  мм рт.ст., так и диастолического АД –  $-14$  vs  $-9$  мм рт.ст., по сравнению с монотерапией валсартаном ( $p<0,001$ ). При добавлении к валсартану гидрохлортиазида усиливается антигипертензивный эффект, что также имеет дозозависимый характер. При применении комбинации валсартана в дозе 80 мг/сут. и гидрохлортиазида в дозе 12,5 мг/сут. САД снижается на 16,5, а ДАД на 11,8 мм рт.ст. При комбинации валсартана в дозе 160 мг/сут. и гидрохлортиазида в дозе 25 мг/сут. САД снижается на 22,5, а ДАД на 15,3 мм рт.ст. [78].

### Заключение

Существует строгая зависимость между уровнем АД и вероятностью развития фатальных и нефатальных ССС. ИАПФ показаны для лечения АГ. На основании проведенных клинических исследований предпочтительно рассматривать ИАПФ в качестве средств первой линии у больных с СН, систолической дисфункцией ЛЖ, СД, перенесенным ИМ или МИ, а также у пациентов группы высокого риска коронарной болезни сердца.

Несмотря на то, что активность РААС можно более или менее успешно контролировать с помощью ИАПФ, блокада АТ II на уровне рецепторов имеет ряд преимуществ по сравнению с ИАПФ – это блокада эффекта АТ II независимо от его происхождения, отсутствие “ускользания эффекта”, а также отсутствие влияния на деградацию брадикинина и простагландинов. Применение АРА II является наиболее современным, с точки зрения патофизиологических механизмов, и крайне просто и надежно, в плане ежедневного практического применения, в терапии не только АГ, но и метаболического синдрома, ХСН, ИБС, нефропатии и, в особенности, состояний, сочетающих эти заболевания. Для АРА характерны высокая эффективность, великолепная переносимость, органопротективные свойства, простота использования и отсутствие значимых взаимодействий с другими лекарствами, что незаменимо в повседневной клинической и амбулаторной практике.

### Литература

1. Naylin Bissessor and Harvey White. Valsartan in the treatment of heart failure or left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *Vasc Health Risk Manag* 2007; 3(4): 425-30.
2. Ortlev JR, Vosberg HP, Reith S, et al. Genetic polymorphisms in the renin-angiotensin-aldosterone system associated with expression of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy: a study of five polymorphic genes in a family with a disease causing mutation in the myosin binding protein C gene. *Heart* 2002; 87(3): 270-5.
3. Funatsu H, Yamashita H, Nakanishi Y, Hori S. Angiotensin II and vascular endothelial growth factor in the vitreous fluid of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2002; 86(3): 311-5.
4. Feman SS, Mericle RA, Reed GW, et al. Serum angiotensin converting enzyme in diabetic patients. *Am J Med Sci* 1993; 305: 280-4.
5. Wagner J, Danser AHJ, Derkx FHM, et al. Demonstration of renin mRNA, angiotensinogen mRNA, and angiotensin

- converting enzyme mRNA expression in the human eye: evidence for an intraocular renin-angiotensin system. *Br J Ophthalmol* 1996; 80: 159-63.
6. Мареев В.Ю. Новые достижения в оптимизации лечения хронической сердечной недостаточности. *Кардиология* 1997; 12: 4-9.
  7. Barajas L. Anatomy of the juxtaglomerular apparatus. *Am J Physiol* 1979; 236 (Renal Fluid Electrolyte Physiol. 5): F240-6.
  8. Taugner R, Bührle CP, Hackenthal E, et al. Morphology of the juxtaglomerular apparatus. *Contrib Nephrol* 1984; 43: 76-101.
  9. Kurtz A, Wagner Ch. Role of nitric oxide in the control of renin secretion. *Am J Physiol Renal Physiol* 1998; 275: F849-62.
  10. Barajas L. Cell-specific protein and gene expression in the juxtaglomerular apparatus. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1997; 24: 520-6.
  11. Hall JE. Historical perspective of the renin-angiotensin system. *Mol Biotechnol* 2003; 24: 27-39.
  12. Leyssac PP, Holstein-Rathlou NH, Skott O. Renal blood flow, early distal sodium, and plasma renin concentrations during osmotic diuresis. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol* 2000; 279: R1268-76.
  13. Padmanabhan N, Padmanabhan S, Connell JM. Genetic basis of cardiovascular disease—the renin-angiotensin-aldosterone system as a paradigm. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2000; 1: 316-24.
  14. Hall JE, Brands MW, Shek EW. Central role of the kidney and abnormal fluid volume control in hypertension. *J Hum Hypertens* 1996; 10: 633-9.
  15. Haber E. The role of renin in normal and pathological cardiovascular homeostasis. *Brenner & Rector's The Kidney*, 7th ed., Saunders, 2004. pp.2118-9.
  16. Kobori H, Nangaku M, Navar G, et al. The Intrarenal Renin-Angiotensin System: From Physiology to the Pathobiology of Hypertension and Kidney Disease. *Pharmacol Rev* 2007; 59(3): 251-87.
  17. Wai Han Yiu, Chi-Jiunn Pan, Robert A Ruef. The angiotensin system mediates renal fibrosis in glycogen storage disease type 1a nephropathy. *Kidney Int* 2008; 73(6): 716-23.
  18. Hollenberg N, Fisher N, Price D. Pathways for angiotensin II generation in intact human tissue: evidence from comparative pharmacological interruption of the renin system. *Hypertension* 1998; 32: 387-92.
  19. Елисеева Ю.Е. Ангиотензин-превращающий фермент, его физиологическая роль *Вопр мед хим* 2001; 47(1) <http://medi.ru/pbmc/8810103.htm> УДК 577.152.34
  20. Li Q, Zhang J, Pfaffendorf M, van Zwieten PA. Comparative effects of angiotensin II and its degradation products angiotensin III and angiotensin IV in rat aorta. *Br J Pharmacol* 1995; 116: 2963-70.
  21. Paul M, Mehr AP, Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol Rev* 2006; 86: 747-803.
  22. Navar LG, Harrison-Bernard LM, Imig JD, et al. Renal responses to AT1 receptor blockade. *Am J Hypertens* 2000; 13: 45S-54.
  23. Zhuo J, Moeller I, Jenkins T, et al. Mapping tissue angiotensin-converting enzyme and angiotensin AT1, AT2 and AT4 receptors. *J Hypertens* 1998; 16: 2027-37.
  24. Matsusaka T, Ichikawa I. Biological functions of angiotensin and its receptors. *Annu Rev Physiol* 1997; 59: 395-412.
  25. Williams GH. Converting-enzyme inhibitors in the treatment of hypertension. *N Engl J Med* 1988; 319: 1517-25.
  26. Kostis JB. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. Emerging differences and new compounds. *Am J Hypertens* 1989; 2: 57-64.
  27. Brown NJ, Vaughan DE. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Circulation* 1998; 97: 1411-20.
  28. Dzau VJ, Bernstein K, Celermajer D, et al. The relevance of tissue angiotensin-converting enzyme: manifestations in mechanistic and endpoint data. *Am J Cardiol* 2001; 88(9A): 1-20.
  29. Dzau VJ. Theodore Cooper Lecture: Tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease: a unifying hypothesis. *Hypertension* 2001; 37(4): 1047-52.
  30. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med.* 2003; 115(1): 41-6.
  31. Brugs JJ, Ferrari R, Simoons ML. Angiotensin-converting enzyme inhibition by perindopril in the treatment of cardiovascular disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009; 7(4): 345-60.
  32. Horning B, Landmesser U, Kohler C, et al. Comparative effects of ace inhibition and angiotensin II type receptor antagonism on bioavailability of nitric oxide in patients with coronary heart disease: role of superoxide dismutase. *Circulation* 2001; 103: 799-805.
  33. Jackson EK. Renin and angiotensin. In: Hardman JG, Limbird LE, Editors. *The pharmacological basis of therapeutics*. 10th Ed. New York; 2001: pp. 809-41.
  34. Forclaz A, Maillard M, Nussberger J, et al. Angiotensin II receptor blockade: is there truly a benefit of adding an ACE inhibitor? *Hypertension* 2003; 41: 31-6.
  35. Paul M, Mehr AP, Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol Rev* 2006; 86: 747-803.
  36. Морозова Т.Е., Варганова О.А., Михайлова Н.В. Возможности коррекции коронарного и миокардиального резервов у больных ишемической болезнью сердца ингибитором ангиотензин-превращающего фермента периндоприлом. *Кардиология* 2008; 48(8): 9-15.
  37. Klotz S, Danser AH, Foronjy RF, et al. The impact of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy on the extracellular collagen matrix during left ventricular assist device support in patients with end-stage heart failure. *JACC* 2007; 49(11): 1175-7.
  38. Galderisi M, de Divitiis O. Risk factor-induced cardiovascular remodeling and the effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Cardiovasc Pharmacol* 2008; 51(6): 523-31.
  39. Weir MR. Effects of renin-angiotensin system inhibition on end-organ protection: can we do better? *Clin Ther* 2007; 29(9): 1803-24.
  40. Peng H, Carretero, O Vuljaj N, et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors: A New Mechanism of Action. *Circulation* 2005; 112(16): 2436-45.
  41. Deblois D, Tea BS, Beaudry D, Hamet P. Regulation of therapeutic apoptosis: a potential target in controlling hypertensive organ damage. *Can J Physiol Pharmacol* 2005; 83(1): 29-41.
  42. Matsuda H, Hayashi K, Wakino S, et al. Role of endothelium-derived hyperpolarizing factor in ACE inhibitor-induced renal vasodilation in vivo. *Hypertension* 2004; 43(3): 603-9. Epub 2004 Feb 9.
  43. Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003; 139: 137-47.
  44. Jacoby DS, Rader DJ. Renin-angiotensin system and atherothrombotic disease: from genes to treatment. *Arch Intern Med* 2003;163(10): 1155-64.
  45. Dagenais GR, Pogue J, Fox K, et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet* 2006; 368 (9535): 581-8.
  46. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.

47. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362: 1527-35.
48. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1410-9.
49. Maschio G, Alberti D, Locatelli F, et al. The ACE Inhibition in Progressive Renal Insufficiency (AIPRI) Study Group. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and kidney protection: the AIPRI trial. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 33 Suppl 1: S16-20.
50. EUCLID Study Group. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin dependent diabetes and normalalbuminuria. *Lancet* 1997; 349: 1787-92.
51. Chaturvedi N, Sjolie AK, Stephenson JM, et al. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. The EUCLID Study Group. EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Lancet* 1998; 351(9095): 28-31.
52. Agardh CD, Garcia-Puig J, Charbonnei B, et al. Greater reduction of urinary albumin excretion in hypertensive type II diabetic patients with incipient nephropathy by lisinopril than by nifedipine. *J Hum Hypertens* 1996; 10: 185-92.
53. Lewis EJ, Hunsicker L, Bain R, et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456-62.
54. Diercks GF, Janssen WM, van Boven AJ. Rationale, design, and baseline characteristics of a trial of prevention of cardiovascular and renal disease with fosinopril and pravastatin in nonhypertensive, nonhypercholesterolemic subjects with microalbuminuria (the Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease Intervention Trial [PREVEND IT]). *Am J Cardiol* 2000; 86(6): 635-8.
55. Ruggenti P, Perna A, Gherardi G, et al. Renoprotective properties of ACE inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet* 1999; 354: 359-64.
56. Ruggenti P, Perna A, Gherardi G, et al. Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up. *Lancet* 1998; 352: 1252-6.
57. Bosch J, Yusuf S, Pogue J, et al. HOPE Investigators. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *BMJ* 2002; 324: 699-702.
58. Wood D, De Backer G, Faergeman O, et al. for the Second Joint Task Force of European and other Societies-ton Coronary Prevention: European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society, European Society of Hypertension, International Society of Behavioural Medicine, European Society of General Practice/Family Medicine, European Network. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. *Eur Heart J* 1998; 19: 1434-503.
59. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2003; 24: 1601-10.
60. Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033-41.
61. Wing LM, Reid CM, Ryan P, et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003; 348(7): 583-92.
62. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. *JAMA* 2002; 288: 2981-97.
63. Rossing P, Parvingan H-H, de Zeeuw D. Renoprotection by blocking the RAAS in diabetic nephropathy—fact or fiction? *Nephrology Dialysis Transplantation* 2006; 21(9): 2354-7.
64. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Блокаторы АТ-ангиотензиновых рецепторов. Москва 2001.
65. Карпов Ю.А. Блокаторы ангиотензиновых рецепторов: обоснование нового направления терапии в современной кардиологии. *PMЖ* 2000; 5. [http://www.rmj.ru/articles\\_1568.htm](http://www.rmj.ru/articles_1568.htm)
66. De Gasparo M, Levens N. Does blockade of angiotensin II receptors offer clinical benefits over inhibition of angiotensin-converting enzyme? *Pharmacol Toxicol* 1998; 82: 257-71.
67. Barone FC, Coatney RW, Chandra S, et al. Eprosartan reduces cardiac hypertrophy, protects heart and kidney, and prevents early mortality in severely hypertensive stroke-prone rats. *Cardiovasc Res* 2001; 50(3): 525-37.
68. Kjeldsen SE, Lyle PA, Kizer JR, et al. Fixed combination of losartan and hydrochlorothiazide and reduction of risk of stroke. *Vasc Health Risk Manag* 2007; 3(3): 299-305.
69. Hoiegggen A, Alderman MH, Kjeldsen SE, et al. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney Int* 2004; 66(4): 1714-5.
70. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
71. Pohl MA, Blumenthal S, Cordonnier DJ, et al. Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin II receptor blockade on renal outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial: clinical implications and limitations. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(10): 3027-37.
72. Persson F, Rossing P, Hovind P, et al. Irbesartan treatment reduces biomarkers of inflammatory activity in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria: an IRMA 2 substudy. *Diabetes* 2006; 55(12): 3550-5.
73. Lozano JV, Llisterri JL, Aznar J, et al. Losartan reduces microalbuminuria in hypertensive microalbuminuric type 2 diabetics. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(Suppl 1): 85-9.
74. Remuzzi G, Ruggenti P, Perna A, et al; RENAAL Study Group. Continuum of renoprotection with losartan at all stages of type 2 diabetic nephropathy: a post hoc analysis of the RENAAL trial results. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(12): 3117-25.
75. Eijkelkamp WB, Zhang Z, Remuzzi G, et al. Albuminuria is a target for renoprotective therapy independent from blood pressure in patients with type 2 diabetic nephropathy: post hoc analysis from the Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) trial. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(5): 1540-6.
76. Viberti G, Wheeldon NM. MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002; 106: 672-8.
77. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 2022-31.
78. Ridker PM, Danielson E, Rifai N, Glynn RJ. Valsartan, Blood Pressure Reduction, and C-Reactive Protein Primary Report of the Val-MARC Trial. *Hypertension* 2006; 48: 73-9.

Поступила 08/12-2009