

Функція нирок у хворих з артеріальною гіпертензією: методи дослідження та стратегічні підходи до лікування. Частина II

Ю.М. Сіренко, Г.Д. Радченко, В.М. Граніч

Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска АМН України, м. Київ

КЛЮЧОВІ СЛОВА: артеріальна гіпертензія, функція нирок, методи дослідження, стратегічні підходи до лікування

У першій частині зроблено спробу пояснити лікарям-кардіологам та терапевтам актуальність оцінки функції нирок у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) та окреслено основні доступні методи оцінки стану нирок (визначення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), мікро- та макроальбумінурії). У другій частині статті розглянуто питання лікування АГ у пацієнтів з хронічними захворюваннями нирок (ХЗН).

Стратегія антигіпертензивної терапії для запобігання прогресуванню ураження нирок

Загальні положення. Аналіз даних багатоцентрових досліджень, проведених за останні роки, показує, що для запобігання прогресуванню ураження нирок у хворих з АГ необхідно забезпечити жорсткий контроль артеріального тиску (АТ), а також коригувати інші фактори ризику (гіперглікемію, дисліпідемію та ін.). За рекомендаціями ВООЗ та Міжнародного товариства гіпертензії цільовий рівень АТ становить 130/80 мм рт. ст., а при виявленні протеїнурії понад 1 г/доб – нижче 125/75 мм рт. ст. [1, 3, 4, 8, 19, 34]. Такий рівень АТ визначено як цільовий у рекомендаціях JNC-7 (2003), NKF (2003), ADA (2003), ESH (2003), Української асоціації кардіологів (2004). Першим дослідженням, в якому було показано переваги більш низького рівня цільового АТ, було HOT [27]. Аналіз спостереження хворих з цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу переконливо довів, що при досягненні більш низького рівня АТ кількість серцево-судинних ускладнень найменша. У дослідженні UKPDS також було показано переваги більш інтенсивного контролю АТ у хворих з ЦД: зниження рівня АТ на 10/5 мм рт. ст. приводило до зниження загальної смертності на 32 %, кількості інсультів – на 44 %, судинних ускладнень ЦД – на 24 % [67]. Ретроспективний аналіз даних досліджень MDRD та MRFIT також показав, що для максимального збе-

реження функції нирок і зниження серцево-судинної захворюваності та смертності необхідне зниження рівня АТ нижче 130/80 мм рт. ст., особливо у хворих з протеїнурією більше 1 г/доб [36]. Отже, аналіз зазначених досліджень показав, що ризик як прогресування ураження нирок, так і виникнення серцево-судинних ускладнень є меншим при рівні АТ нижче 127/83 мм рт. ст., а зниження АТ до 125/75 мм рт. ст. уповільнює розвиток ниркової недостатності у хворих з протеїнурією.

Усі класи антигіпертензивних препаратів, знижуючи АТ, зменшують ступінь ураження нирок. Проте у прямих порівняльних дослідженнях антигіпертензивних препаратів різних класів було показано, що застосування інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) з метою зменшення макро- та мікроальбумунурії, уповільнення прогресування ниркової дисфункції та покращення виживання хворих з АГ і ураженням нирок більш ефективно, ніж застосування діуретиків, β -адреноблокаторів (β -АБ), антагоністів кальцію. За останні роки також отримані дані щодо високої ефективності блокаторів рецепторів ангіотензину II (А II). З огляду на такі переконливі докази, інгібітори АПФ та блокатори рецепторів А II визначають як препарати вибору для лікування хворих з АГ і ураженням нирок [2, 5–7, 9–15, 20, 22–25, 29, 32, 37, 38, 42–45, 49–51, 56, 58, 61, 62, 70, 72].

Важливість контролю рівня АТ за допомогою антигіпертензивних засобів для запобігання прогресуванню ураження нирок при АГ підтвердили результати дослідження ALLHAT [40, 57]. У цьому масштабному дослідженні (n=33 000) було показано, що антигіпертензивна терапія із застосуванням хлорталідону, амлодипіну та лізиноприлу протягом у середньому 4 років у хворих на АГ з високим ступенем ризику та з відносно нормальною функцією нирок (на початку дослідження ШКФ становила

Таблиця 1

Застосування антигіпертензивних препаратів у хворих з хронічними захворюваннями нирок

Тип ХЗН	Цільовий АТ, мм рт. ст.	Препарат вибору у хворих на ХЗН з АГ та без неї	Інші препарати, які знижують ризик виникнення серцево-судинних захворювань та сприяють досягненню цільового АТ
Діабетичне ураження		Інгібітори АПФ або блокатори рецепторів А II	Діуретики краще, ніж β -АБ чи антагоністи кальцію
Недіабетичне ураження з рівнем співвідношення протеїн/креатинін у сечі > 200 мг/дл	< 130/80	Інгібітори АПФ	Діуретики краще, ніж β -АБ чи антагоністи кальцію
Недіабетичне ураження з рівнем співвідношення протеїн/креатинін у сечі < 200 мг/дл		Не має значення	Діуретики краще, ніж інгібітори АПФ, блокатори рецепторів А II, β -АБ чи антагоністи кальцію
Ураження трансплантованої нирки		Не має значення	Антагоністи кальцію, діуретики, β -АБ, інгібітори АПФ, блокатори рецепторів А II

близько $78 \text{ мл} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot 1,73 \text{ м}^2$) уповільнила зниження ШКФ до $1,5\text{--}2 \text{ мл} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot 1,73 \text{ м}^2$ за рік. Певним контрастом до результатів інших досліджень став той факт, що найкраще збереглася функція нирок у пацієнтів, які приймали амлодипін (зниження ШКФ менше $1 \text{ мл} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot 1,73 \text{ м}^2$ на рік). Коментатори дослідження пояснюють це адекватним контролем АТ, відсутністю ознак ХЗН на початку дослідження, а також застосуванням переважно комбінованої терапії у групах порівняння. На думку експертів, необхідно дочекатися результатів більш детального аналізу ренопротекторних аспектів цього дослідження.

Дані багатоцентричних досліджень демонструють, що для досягнення цільового рівня АТ у хворих з ХЗН необхідно було застосовувати комбінацію препаратів у середньому від 2,6 (UKPDS) до 3,6 (MDRD), 3,7 (AASK) [36, 66, 67]. При виборі антигіпертензивних засобів особливої уваги слід приділяти раціональному комбінуванню та максимальному спрощенню схеми їх прийому за рахунок використання готових комбінованих препаратів. Простота схеми прийому призначених ліків сприятиме збільшенню прихильності хворих до призначеної терапії. У табл. 1 представлено рекомендації Американської національної фундації нирок (АНФН) 2003 р. щодо застосування антигіпертензивної терапії у хворих з ХЗН [66, 71].

Деякі підручники та огляди з лікування синдрому АГ або серцевої недостатності містять рекомендації щодо наявності протипоказань або серйозних обмежень для призначення інгібіторів АПФ у хворих з порушеною функцією нирок. Автори пояснюють такі рекомендації можливим погіршенням функції нирок при застосуванні ліків цього класу. Слід підкреслити, що жодна з фармацевтичних компаній, які розробили та виробляють інгібітори АПФ на світовому ринку, не включає такі

протипоказання до інструкцій для лікарів з використання цих препаратів. Дослідження останніх років повністю підтвердили доцільність і необхідність призначення інгібіторів АПФ при захворюваннях нирок.

З огляду на можливе упереджене ставлення лікарів до призначення інгібіторів АПФ, у 2001 р. Американська асоціація серця затвердила та оприлюднила принципи застосування інгібіторів АПФ у хворих з ураженням нирок (табл. 2) [62]. Особливо слід підкреслити положення, згідно з яким при призначенні будь-якої антигіпертензивної терапії і зниженні АТ протягом перших 2–3 міс може спостерігатися транзиторне зниження гломерулярної фільтрації і незначне підвищення рівня креатиніну у сироватці крові.

У таких випадках необхідно ретельно моніторувати ці показники, не припиняючи лікування. У більшості хворих через деякий час функціональний стан нирок покращується. У пацієнтів з прогресуючим погіршенням функції нирок на фоні антигіпертензивної терапії, особливо при застосуванні інгібіторів АПФ і блокаторів рецепторів А II, слід підозрювати стеноз ниркової артерії.

На сьогоднішній день немає прямих доказів того, що тип метаболізму інгібітора АПФ або шлях виведення (через печінку, нирки) дає додатковий ренопротекторний ефект. Проте цілком логічно, що при виникненні ниркової недостатності перевагу треба віддавати препаратам зі шляхом виведення не через нирки або з мінімальним нирковим шляхом виведення. Дози усіх препаратів з нирковим шляхом виведення необхідно зменшити. При призначенні засобів, які блокують активність ренін-ангіотензинової системи (РАС), необхідно контролювати рівень калію у сироватці. У пацієнтів з рівнем креатиніну понад 2,5 мг/дл (220 мкмоль/л) тіазидні діуретики будуть неефек-

Таблиця 2

Принципи терапії інгібіторами АПФ: у хворих із захворюваннями нирок (Рекомендації затверджені Американською асоціацією серця у липні 2001 р.)

Інгібітори АПФ покращують нирковий кровообіг та стабілізують рівень гломерулярної фільтрації у більшості пацієнтів, у тому числі із серцевою недостатністю
Терапія інгібіторами АПФ показана хворим з діабетичною та недіабетичною нефропатією з екскрецією протеїну більше 1 г на добу
На початку застосування інгібіторів АПФ можна спостерігати підвищення вмісту креатиніну в сироватці крові, особливо у хворих із серцевою недостатністю. Таке підвищення відзначають відразу після призначення менш ніж у 10–20 % пацієнтів і, як правило, збільшення вмісту креатиніну не прогресує та розглядається як наслідок змін ниркової гемодинаміки під впливом інгібіторів АПФ. Рівень креатиніну у більшості випадків швидко стабілізується, а потім знижується
Хоча не існує такого рівня креатиніну, при якому терапія інгібіторами АПФ протипоказана, підвищення його рівня в сироватці частіше спостерігається при застосуванні інгібіторів АПФ у хворих з уже існуючою ХНН
Розвиток гострої ниркової недостатності повинен спонукати лікаря до виявлення системної гіпотензії (середній АТ менше 65 мм рт. ст.), дефіциту об'єму екстрацелюлярної рідини або нефротоксичної дії ліків. Це необхідно для встановлення доцільності корекції або припинення дії цих факторів. Спеціальну увагу слід приділяти клінічній ситуації при двосторонніх стенозах ниркових артерій високого ступеня або стенозі артерії єдиної нирки
Терапію інгібіторами АПФ можна тимчасово призупинити на той період, поки фактори, що сприяють розвитку гострої ниркової недостатності, будуть скориговані. У таких клінічних ситуаціях блокатори рецепторів А II не можуть бути повноцінною заміною. Коли після корекції згаданих факторів зникнуть симптоми гострої ниркової недостатності, можна відновити терапію інгібіторами АПФ
Гіперкаліємія є потенційним ускладненням лікування інгібіторами АПФ, особливо у хворих на ЦД та ХНН. Рекомендується проводити моніторинг вмісту калію у сироватці крові, зменшити дієтичне споживання калію, а також уникати призначення агентів, які можуть провокувати появу гіперкаліємії (наприклад калійзберігаючих діуретиків)

тивними, а калійзберігаючі діуретики – протипоказані.

Важливими компонентами терапії АГ та ХЗН для запобігання ризику розвитку серцево-судинних ускладнень та прогресуванню ураження нирок, крім антигіпертензивних препаратів, є жорсткий контроль рівня глюкози крові (при ЦД), обмеження дієтичного споживання протеїнів, ліпідознижувальна та антитромбоцитарна терапія, корекція анемії та дисбалансу електролітів (за їх наявності).

Результати власних досліджень щодо ефективності антигіпертензивної терапії у хворих з АГ на фоні хронічного пілонефриту. У дослідженні, яке проводилося на базі відділення симптоматичних гіпертензій Інституту кардіології ім. М.Д. Стражеска АМН України і розглядалося у

І частині статті, зроблено спробу проаналізувати зміни величини ШКФ та рівня креатиніну сироватки крові у хворих з АГ під впливом антигіпертензивної терапії. Величину ШКФ визначали за допомогою розрахункового методу (формули Cocksroft–Gault та MDRD) та динамічної реносцинтиграфії з ДТПА-^{99m}Tc на гама-камері «LFOV» (США).

Залежно від того, отримували пацієнти постійну антигіпертензивну терапію чи ні, всі обстежені ретроспективно були розподілені на дві групи: до 1-ї групи увійшло 44 пацієнти, які постійно приймали препарати, до 2-ї – 7 пацієнтів, які приймали препарати епізодично, при значному підвищенні АТ. Крім того, пацієнти розподілялися на підгрупи залежно від того, який основний антигіпертензивний препарат вони приймали: антагоністи кальцію, діуретики, β-АБ, інгібітори АПФ. Загалом кількість препаратів, які призначали кожному пацієнту, становила у середньому (2,3±0,3).

Достовірність різниці між показниками на початку дослідження та на фоні лікування визначали методом парного двовідбіркового t-тесту для середніх за допомогою програм, інтегрованих у систему Microsoft Excel. Достовірність різниці середніх між групами вираховували методом двовідбіркового t-тесту для середніх з різними дисперсіями. Регресивний аналіз проводили за допомогою пакета програм у системі Microsoft Excel.

Наприкінці дослідження спостерігали достовірне зменшення офісного, середньодобового, середнього денного та нічного систолічного (САТ) та діастолічного (ДАТ) АТ у пацієнтів 1-ї групи – відповідно на 32/15; 23,3/12,3; 19,5/11,5 та 26,9/13,6 мм рт. ст. У пацієнтів 2-ї групи ці показники достовірно не змінилися. ШКФ достовірно зменшилася за час спостереження у хворих обох груп. При цьому швидкість зменшення ШКФ за рік була достовірно меншою у обстежених 1-ї групи, ніж у пацієнтів 2-ї, – відповідно 3,3 і 6,5 мл/хв за рік (P<0,01).

Швидкість зменшення величини ШКФ за рік у підгрупах представлено на рис. 1. ШКФ найменше знижувалася у пацієнтів, у яких найбільше знижувався САТ, – у осіб, які приймали β-АБ та антагоністи кальцію. Найбільш значне погіршення функції нирок спостерігали у хворих, які не приймали постійно антигіпертензивні препарати. У пацієнтів, які застосовували інгібітори АПФ, незважаючи на значно менший ступінь зниження САТ, прогресування зниження ШКФ було достовірно меншим, ніж у пацієнтів без лікування, та практично таким само, як у пацієнтів, які приймали антагоністи кальцію і β-АБ.

Ми вже обговорювали вище, що добрим терапевтичним ефектом вважається досягнення сповільнення прогресування дисфункції нирок – менше 2 мл/хв за рік. У нашому дослідженні не було досягнуто такого показника, що можна пояснити тим фактом, що в цілому у підгрупах не вдалося досягти цільового середньодобового САТ (менше 125/80 мм рт. ст.): у обстежених, які приймали діуретики, він становив 133,6/78,6 мм рт. ст.; β -АБ – 133,6/79,1 мм рт. ст.; антагоністи кальцію – 133,1/78,9 мм рт. ст.; інгібітори АПФ – 135,6/79,4 мм рт. ст.

Таким чином, необхідно підкреслити, що на фоні достовірно меншого зниження АТ у підгрупі хворих, які приймали інгібітори АПФ, порівняно з пацієнтами, яких лікували антагоністами кальцію та β -АБ, уповільнення прогресування ниркової дисфункції було практично однаковим. Це свідчить про певні нефропротекторні властивості інгібіторів АПФ, які не залежать від їх антигіпертензивного ефекту.

Ефективність застосування блокаторів РАС у хворих з АГ та ураженням нирок

Ефективна антигіпертензивна терапія забезпечує захист органів-мішеней і таким чином сприяє зменшенню ризику виникнення серцево-судинних та інших ускладнень, смерті [22, 51, 61]. Проте до теперішнього часу більшість експертів недооцінювала значення традиційної антигіпертензивної терапії (діуретики та β -АБ) для запобігання розвитку гіпертензивного нефросклерозу. Локальна активація РАС відіграє ключову роль у виникненні, становленні та прогресуванні ураження нирок у хворих з АГ. Тому існують вагомі тео-

ретичні аргументи на користь застосування агентів, які зменшують або блокують ефекти РАС, для запобігання прогресуванню ураження нирок у хворих з АГ: зниження АТ, зміни внутрішньониркової гемодинаміки, блокада факторів росту та запалення, зменшення проникності клубочкової мембрани та транспорту білків, покращення функції ендотелію [16, 39, 46]. Високий АТ передається на клубочкові артеріоли, і виникає стабільна внутрішньоклубочкова гіпертензія, яка призводить до гіперфільтрації та продавлювання білка через мембрану під дією високого гідростатичного тиску. Як і всі антигіпертензивні агенти, інгібітори АПФ і антагоністи рецепторів А II викликають дилатацію привідної артерії, але, на відміну від інших класів препаратів, приводять до розширення відвідної артерії, що значно зменшує тиск крові усередині клубочка (рис. 2). Зниження гідростатичного тиску в клубочку приводить до значного зменшення гіперфільтрації та зменшення або припинення протеїнурії [48, 59–61].

Ефективність застосування блокаторів РАС при ураженні нирок на фоні ЦД. Клінічне застосування інгібіторів АПФ при ураженні нирок було розпочато у 1980-ті роки групами Н.-Н. Parving та S. Björk, які досліджували ефективність каптоприлу у пацієнтів з інсулінозалежним ЦД. У роботах Н.-Н. Parving було показано, що застосування каптоприлу порівняно з плацебо достовірно зменшувало рівень альбумінурії та уповільнювало прогресування ураження нирок [13, 14, 47]. Групою S. Björk було досліджено, що застосування каптоприлу, порівняно зі звичайною антигіпертензивною терапією (β -АБ, антагоністи кальцію, гідралазин), у хворих з діабетичною нефропатією не тільки не погіршувало

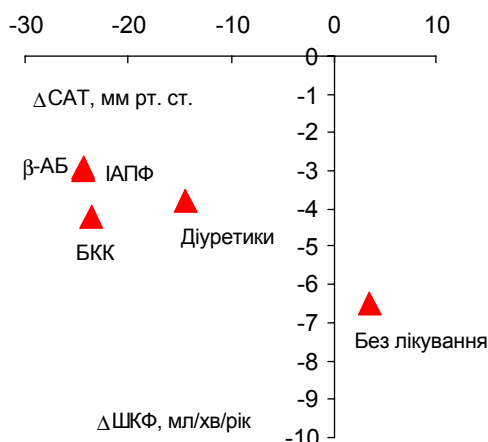


Рис. 1. Залежність зниження швидкості клубочкової фільтрації від ступеня зниження систолічного артеріального тиску. БКК – блокатори кальцієвих каналів.

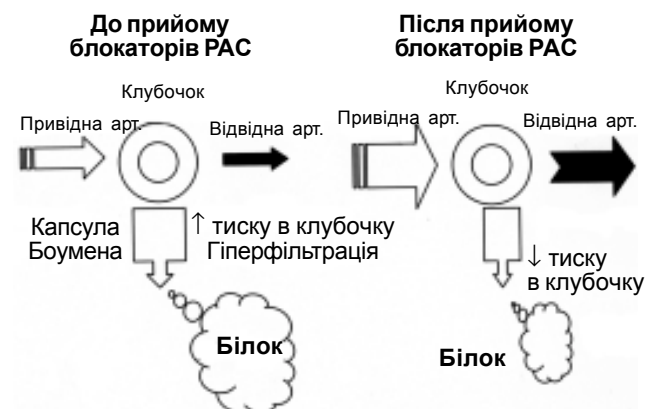


Рис. 2. Вплив блокаторів ренін-ангіотензинової системи на внутрішньониркову гемодинаміку.

контроль АТ, а при прийомі протягом 2 років запобігало погіршенню функції нирок при однаковому зниженні АТ. В іншому дослідженні S. Bjork та співавторів показано більш виражений позитивний ефект еналаприлу порівняно з β -АБ у хворих з ЦД 1-го типу і ознаками нефропатії та ниркової дисфункції на процес зниження рівня гломерулярної фільтрації. Відзначено, що ці ефекти не залежали від впливу препарату на рівень АТ [13]. Попередні результати було підтверджено у більш масштабних багатоцентрових подвійних сліпих дослідженнях як у США, так і у Європі, які переконливо довели, що застосування інгібіторів АПФ у хворих з ЦД 1-го типу сповільнювало розвиток ниркової недостатності, покращувало симптоматику і збільшувало тривалість життя. Ці ефекти не залежали від впливу на рівень АТ [28, 31, 35, 41, 54, 68].

Успіхи, досягнуті при застосуванні інгібіторів АПФ у хворих з ЦД 1-го типу, спонукали до більш широкого вивчення ефективності їх застосування у пацієнтів з ЦД 2-го типу. Численні дослідження показали, що застосування інгібіторів АПФ у хворих з АГ та ЦД 2-го типу порівняно з плацебо приводило до значного зниження мікро- та макроальбумінурії. У багатьох прямих порівняльних дослідженнях ефективності інгібіторів АПФ і препаратів інших класів першого ряду (діуретиків, β -АБ та антагоністів кальцію) було показано достовірно більш виражене зниження екскреції білка з сечею [18, 21, 30, 64]. Ефективне зниження макро- та мікроальбумінурії при АГ та ЦД 2-го типу дозволило більшості експертів зробити висновок про прямі нефропротекторні властивості інгібіторів АПФ у таких хворих.

Оскільки у хворих з ЦД 2-го типу, особливо при поєднанні з АГ, основною причиною несприятливих наслідків є розвиток серцево-судинних ускладнень, варто розглянути результати клінічних досліджень, у яких порівнювали ефективність інгібіторів АПФ з антигіпертензивними засобами інших класів. Найбільший інтерес викликають результати дослідження ефективності застосування інгібіторів АПФ порівняно з антагоністами кальцію, у яких було виявлено нефропротекторні властивості. У відкритому рандомізованому паралельному дослідженні порівнювали ефективність фозиноприлу та амлодипіну у 380 хворих з АГ та ЦД 2-го типу (FACET) [64]. Період спостереження тривав у середньому 2,5 року. Обидва препарати однаковою мірою ефективно знижували АТ. У групі фозиноприлу частота розвитку інфаркту міокарда, інсульту та госпіталізацій з приводу неста-

більної стенокардії була достовірно нижчою на 51 % ($P=0,03$).

В іншому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні порівнювали ефективність еналаприлу та нізолдипіну (АВСД) [21]. У дослідження було включено 950 хворих з ЦД 2-го типу віком 40–74 роки та ДАТ 80 мм рт. ст. і вище. У 470 пацієнтів діагностували АГ. Нізолдипін титрували з 10 до 60 мг/доб, а еналаприл – з 5 до 40 мг/доб до досягнення цільового рівня ДАТ нижче 75 мм рт. ст. За необхідності для досягнення цільового рівня АТ додавали метопролол або гідрохлоротіазид. У хворих з АГ ефективність контролю АТ в обох групах була однаковою. Достовірно не відрізнявся рівень глюкози та ліпідів крові. Дослідження у когорті пацієнтів з підвищенням АТ було закінчено достроково через 67 міс, коли попередній аналіз виявив достовірну різницю у частоті розвитку серцево-судинних ускладнень. Кількість фатальних та нефатальних інфарктів міокарда була достовірно вищою у групі нізолдипіну, ніж у групі еналаприлу, – відповідно 25 і 5 ($P=0,001$). Результати цього дослідження, а також FACET показали достовірні переваги застосування інгібіторів АПФ порівняно з дигідропіридиновими антагоністами кальцію у лікуванні хворих з АГ та ЦД, а також поставили питання про доцільність застосування антагоністів кальцію як препаратів першого ряду у таких хворих [64].

На практику застосування інгібіторів АПФ у хворих з АГ та ЦД великий вплив мали результати дослідження HOPE та його гілки MICRO-HOPE [30], у якому брав участь 9541 хворий, у 3577 осіб в анамнезі відзначено ЦД 2-го типу. При застосуванні раміприлу протягом 4,5 року відзначали достовірне (на 25 %) зниження частоти розвитку інфаркту міокарда, інсульту або серцево-судинної смерті. У хворих без ЦД зниження частоти становило 22 %. Позитивний ефект препарату не залежав від його впливу на рівень АТ. У піддослідженні MICRO-HOPE було показано, що терапія раміприлом достовірно (на 24 %) зменшувала ризик розвитку мікроальбумінурії. Раміприл був ефективним і в підгрупі хворих з початковою стадією ниркової дисфункції (рівень креатиніну в сироватці 1,4 мг/дл і вище).

В експерименті дослідження показали ефективність застосування антагоністів рецепторів А II з метою профілактики розвитку діабетичної нефропатії. Результати новітніх багатоцентрових рандомізованих клінічних досліджень (RENAAL та IDNT) переконливо довели ефективність використання антигіпертензивних засобів цього класу для запобігання прогресуванню ураження нирок у хворих з

АГ та ЦД 2-го типу, порівняно з плацебо та антагоністами кальцію (амлодипіном) [17, 49]. Базуючись на цих результатах Американська адміністрація з продуктів харчування та ліків (FDA) впевнено рекомендувала антагоністи рецепторів А II як препарати вибору для лікування таких пацієнтів.

У дослідженні RENAAL брали участь 1513 пацієнтів з ЦД 2-го типу, які додатково до традиційної антигіпертензивної терапії отримували лозартан у дозі 50–100 мг/доб (основна група) або плацебо. Тривалість спостереження становила 3,5 року. Було показано, що при майже однаковому рівні АТ у пацієнтів обох груп терапія лозартаном суттєво зменшувала рівень протеїнурії (на 33 %), у той час як у групі плацебо цей показник збільшувався. Під впливом лозартану ризик розвитку хронічної ниркової недостатності (ХНН) знижувався на 28 %, а ризик виникнення комбінованої кінцевої точки (ХНН, підвищення рівня креатиніну в сироватці крові у 2 рази та смерті від усіх причин) – на 16 %.

Дослідження IDNT включало 1715 хворих з ЦД 2-го типу, яким до традиційної терапії додавали ірбесартан у дозі 150 мг/доб, амлодипін у дозі 5–10 мг/доб або плацебо. Первинні кінцеві точки включали збільшення вдвічі вихідного рівня креатиніну в плазмі крові, розвиток ХНН або смерть від будь-якої причини. У пацієнтів, які отримували ірбесартан, ризик розвитку кінцевих точок був достовірно нижчим порівняно з групою плацебо (на 20 %) та амлодипіну (на 23 %). Також у них був нижчим ризик збільшення вдвічі рівня креатиніну в плазмі крові – відповідно на 33 і 37 %. Частота виникнення серцево-судинних ускладнень в усіх трьох групах відрізнялася недостовірно. Оскільки ступінь зниження АТ в усіх групах був абсолютно однаковим, автори вважають, що нефропротекторний ефект ірбесартану не залежав від його антигіпертензивної активності.

У поточних багатоцентрових дослідженнях продовжують вивчати ефективність застосування інших препаратів з цієї групи: кандесартану, валсартану, телмісартану, епросартану, олмесартану [10, 33, 52, 53, 69]. Заплановано проведення дослідження для порівняння нефропротекторних властивостей блокатора рецепторів А II телмісартану та інгібітора АПФ раміприлу. У дослідженні MARVAL порівнювали вплив амлодипіну та валсартану у пацієнтів з нефропатією та ЦД. При однаковому зниженні АТ в обох групах регрес нефропатії до стадії нормоальбумінурії спостерігали тільки у 14,5 % пацієнтів, які приймали амлодипін, і у 29,9 % хворих, яких лікували валсартаном.

У вересні 2004 р. були оприлюднені результати дослідження DETAIL, в якому порівнювали ефективність терапії інгібітором АПФ еналаприлом та блокатором рецепторів А II телмісартаном у хворих з початковою стадією діабетичної нефропатії. Спостереження протягом 5 років показало практично однакову ефективність обох типів лікування у зниженні рівня протеїнурії і у сповільненні прогресування ниркової недостатності.

Ефективність блокаторів РАС при недіабетичному ураженні нирок. Інтенсивне дослідження ефективності застосування інгібіторів АПФ у пацієнтів з недіабетичним ураженням нирок почалося у 90-ті роки ХХ ст. з публікації роботи T. Hannedouche і співавторів [26]. На підставі спостереження 100 хворих з ХНН недіабетичного генезу (рівень креатиніну в сироватці крові 200–400 мкмоль/л) зроблено висновок, що, незважаючи на однаковий рівень зниження АТ, застосування еналаприлу порівняно з β -АБ, більше сповільнювало розвиток кінцевих стадій ХНН та смерті.

Аналіз даних дослідження REIN дозволив оцінити ефективність застосування інгібіторів АПФ у хворих з недіабетичним ураженням нирок з різним ступенем ниркової дисфункції [55]. У дослідженні було включено 322 хворих. Ефект раміприлу оцінювали у кожному з тертилей залежно від рівня клубочкової фільтрації: усіх пацієнтів було розділено на три підгрупи. Подальше зниження рівня клубочкової фільтрації було приблизно однаковим у всіх тертилях, але розвиток кінцевої стадії ХНН частіше спостерігали у хворих з найнижчим вихідним рівнем клубочкової фільтрації. При застосуванні раміприлу швидкість зниження ШКФ у хворих у нижньому, середньому та верхньому тертилі зменшувалася відповідно на 22, 22 та 35 %, а частота розвитку кінцевої стадії ниркової недостатності – відповідно на 33 % ($P < 0,05$), 37 та 100 % ($P < 0,01$). Важливо, що ефективність інгібітора АПФ не залежала від вираженості ниркової дисфункції. Ризик виникнення кінцевої стадії ХЗН (ХНН з ШКФ менше $15 \text{ мл} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot 1,73 \text{ м}^2$) та кількість ускладнень при застосуванні раміприлу були найвищими у хворих з початково найгіршою функцією нирок. Однак максимальний ренопротекторний ефект інгібітора АПФ спостерігали у хворих з початковими стадіями ниркової дисфункції, коли при тривалому лікуванні (протягом 36 міс) досягали стабілізації рівня клубочкової фільтрації та запобігання розвитку кінцевої стадії ХНН. Ренопротекторний ефект раміприлу був однаково виражений у хворих з АГ та без неї, але найбільший – спостерігали у хворих з АГ та високим рівнем протеїнурії (понад 2 г/доб).

Зацікавили результати дослідження AASK, в якому порівнювали вплив лікування АГ антигіпертензивними препаратами різних класів у афроамериканській популяції [71]. У осіб цієї етнічної групи перебіг АГ частіше, ніж у інших, супроводжується розвитком гіпертензивного нефросклерозу та ниркової недостатності. У дослідження було включено хворих з АГ віком 18–70 років з ШКФ 20–65 мл·хв⁻¹·1,73 м². Спостереження проводили протягом 3–6,5 року. Пацієнти були рандомізовані на три групи: лікування метопрололом, раміприлом та амлодипіном. За необхідності додатково відкрито призначали інші антигіпертензивні засоби. Кінцевими точками дослідження вважали зниження ШКФ (25 мл·хв⁻¹·1,73 м² і менше) та розвиток кінцевої стадії ХНН і смерті. Під впливом раміприлу порівняно з метопрололом та амлодипіном зменшувалася частота розвитку кінцевих точок відповідно на 22 % та 38 % (P=0,04). Достовірної різниці у частоті виникнення кінцевих точок між групами метопрололу та амлодипіну не було. Отже, застосування інгібіторів АПФ у афроамериканців, хворих на АГ, з високим ризиком розвитку ниркових ускладнень було більш ефективним у запобіганні виникненню цих ускладнень, ніж терапія β-АБ або дигідропіридинними антагоністами кальцію. Протягом останніх років ренопротекторні властивості у клініці було доведено також для більшості інших інгібіторів АПФ: лізиноприлу, периндоприлу, фозиноприлу, квінаприлу, спіроприлу та інших. Так, у дослідженні S. Bianchi і співавторів показано, що рівень альбумінурії у хворих з есенціальною АГ при лікуванні упродовж 4 тиж еналаприлом та нітрєндипіном достовірно відрізнявся, і це було підтверджено проспективним спостереженням протягом 2 років.

На сьогоднішньому етапі інтенсивно вивчається ефективність одночасного комбінованого призначення інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів А II при ураженні нирок на фоні АГ. Так, у дослідженні K. Rossing і співавторів пацієнтам з діабетичною (тип II) нефропатією додатково до максимальної рекомендованих доз інгібіторів АПФ призначали кандесартан у дозі 16 мг/доб протягом 2 міс, що приводило до додаткового зменшення рівня альбумінурії на 28 %, порівняно з пацієнтами, які приймали тільки інгібітори АПФ. При цьому середньодобовий САТ зменшився додатково лише на 3–5 мм рт. ст., ДАТ – на 2–3 мм рт. ст. [52, 53, 63].

Таким чином, у ряді досліджень показано, що інгібітори АПФ та антагоністи рецепторів А II, порівняно з іншими антигіпертензивними препаратами

ми, ефективніше уповільнюють прогресування ураження нирок та покращують виживання хворих із синдромом АГ та ХЗН. Експерти підкреслюють, що такі ефекти цих препаратів безпосередньо не пов'язані з їх впливом на рівень АТ.

Таким чином, у хворих з артеріальною гіпертензією ще до того, як виникає питання про призначення терапії, нирки вже залучені у патологічний процес.

Захист нирок може здійснюватися двома шляхами: 1) за допомогою жорсткого контролю АТ (менше 130/80 мм рт. ст.); 2) шляхом зниження рівня протеїнурії до максимально наближеного до нормального.

Зменшувати протеїнурію потрібно за допомогою інгібіторів АПФ або блокаторів рецепторів А II.

Для досягнення цільового рівня АТ необхідна комбінована терапія, яка включала б діуретики та антагоністи кальцію.

Для запобігання або сповільнення прогресування нефросклерозу у пацієнтів з АГ без цукрового діабету призначення блокаторів РАС є більш ефективним, ніж досягнення дуже низького рівня АТ. Проте це твердження має більше доказів для афроамериканського населення, для іншої категорії пацієнтів – потребує доведення у додаткових дослідженнях.

Застосування інших терапевтичних засобів (статици, антитромбоцитарні препарати тощо) може обговорюватися у пацієнтів з дисфункцією нирок.

Література

1. Сіренко Ю.М. Ангіотензинова система та нирки: погляд крізь призму артеріальної гіпертензії // Укр. кардіол. журн. – 1997. – № 2. – С. 23-27.
2. Рекомендації Українського товариства кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. – К., 2001 – 54 с.
3. 1999 WHO-ISH guidelines for the management of hypertension // J. Hypertension. – 1999. – Vol. 11. – P. 905-916.
4. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension // J. Hypertension. – 2003. – Vol. 21. – P. 1011-1053.
5. Agrawal B., Berger A., Wolf K., Luft F.C. Microalbuminuria screening by reagent strips predicts cardiovascular risk in hypertension // J. Hypertension. – 1996. – Vol. 14. – P. 223-228.
6. Anderson P., Do Yu.S., Hsueh W.A. Angiotensin II causes mesangial cell hypertrophy // Hypertension. – 1993. – Vol. 21, № 1. – P. 29-35.
7. Anderson S., Rennke H.G., Brenner B.M. Therapeutic advantages of converting enzyme inhibitors in arresting progressive renal disease associated with systemic hypertension in the rat // J. Clin. Invest. – 1986. – Vol. 77. – P. 1993-2000.
8. Apperloo A.J., De Zeew D., De Jong P.E. Short-term antiproteinuric response to antihypertensive treatment predicts long-term GFR decline in patients with non-diabetic renal disease // Kidney Int. – 1994. – Vol. 45 (Suppl. 45). – P. 174-178.
9. Bart B.A. Concern for azotemia with converting enzyme inhibitors: public health implications and clinical relevance // Amer. Heart J. – 1999. – Vol. 138. – P. 801-803.

10. Benson S.C., Pershadsingh H.A., Ho C.I. et al. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPAR γ modulating activity // *Hypertension*. – 2004. – Vol. 43. – P. 993-1002.
11. Bianchi S., Bigazzi R., Baldari G., Campese V.M. Microalbuminuria in patients with essential hypertension. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor and of a calcium channel blocker // *Amer. J. Hypertension*. – 1991. – Vol. 4. – P. 291-296.
12. Bigazzi R., Bianchi S., Baldari D. et al. Long-term effects of a converting enzyme inhibitor and a calcium channel blocker on urinary albumin excretion in patients with essential hypertension // *Amer. J. Hypertension*. – 1993. – Vol. 6. – P. 108-113.
13. Bjork S., Mulec H., Johnsen S.A. et al. Renal protective effects of enalapril in diabetic nephropathy // *Brit. Med. J.* – 1992. – Vol. 304. – P. 339-343.
14. Bjork S., Nyberg G., Mulec H. et al. Beneficial effects of angiotensin converting enzyme inhibition on renal function in patients with diabetes with nephropathy // *Brit. Med. J.* – 1986. – Vol. 293. – P. 471-474.
15. Cordonnier D.J., Pinal N., Barro C. et al. Expansion of cortical interstitium is limited by converting enzyme inhibition in type 2 diabetic patients with glomeruloclerosis. The Diabipsies group // *J. Amer. Soc. Nephrology*. – 1999. – Vol. 10. – P. 1253-1263.
16. Dahlof B., Devereux R., Kjeldsen S. et al. for the LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in losartan interventional for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol // *Lancet*. – 2002. – Vol. 359. – P. 995-1003.
17. De Zeeuw D., Cooper M.E., Keane W.F. et al. for RENAAL Investigators. Results of losartan organ protection study. 11th European meeting on hypertension. Abstr. // *J. Hypertension*. – 2001. – Vol. 19 (Suppl. 2). – P. 16.
18. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators // *Lancet*. – 2000. – Vol. 355. – P. 253-259.
19. Epstein M., Tobe S. What is the optimal strategy to intensify blood pressure control and prevent progression of renal disease? // *Cur. Hypertension Reports*. – 2001. – Vol. 3. – P. 422-428.
20. Erley C.M., Holzer M., Kramer V.K., Risler T. Renal hemodynamics and organ damage in young hypertensive patients with different plasma renin activities after ACE inhibition // *Nephrol. Dial. Transplant*. – 1992. – Vol. 7. – P. 216-220.
21. Estacio R.O., Jeffers B.W., Hiatt W.R. et al. The effect of nifedipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin dependent diabetes and hypertension // *New Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 338. – P. 645-652.
22. Fouad-Tarazi F.M. Hemodynamic effects of inhibitors of the renin-angiotensin system // *J. Hypertension*. – 1994. – Vol. 12 (Suppl. 2). – P. 25-29.
23. Gansevoort R.T., De Zeeuw D., De Jong P.E. Is the antiproteinuric effect of ACE inhibition mediated by interference in the renin-angiotensin system? // *Kidney Int.* – 1994. – Vol. 45. – P. 861-867.
24. Gavras I., Gavras H. Angiotensin II – possible adverse effects on arteries, heart, brain and kidney: experimental, clinical and epidemiological evidence // *The renin-angiotensin system* / Eds. J.I. Robertson, M.G. Nichols. – London: Gower Medical Publishing, 1993. – Vol. 1. – P. 40.1-40.11
25. Hall J.E., Brands M.W. Intrarenal and circulating angiotensin II and renal function // *The Renin-Angiotensin System* / Eds. J.I. Robertson, M.G. Nichols. – London: Gower Medical Publishing, 1993. – Vol. 1. – P. 26.1-26.43
26. Hannendouche T., Landois P., Goldfarb B. et al. Randomized controlled trial of enalapril and beta-blockers in non-diabetic chronic renal failure // *Brit. Med. J.* – 1994. – Vol. 309. – P. 833-837.
27. Hansson L., Zanchetti A. et al. for the HOT Study Group. Effects of intense blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension. Principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial // *Lancet*. – 1998. – Vol. 351. – P. 1755-1762.
28. Hebert L.A., Bain R.P., Verme D. et al. Remission of nephrotic range proteinuria in type I diabetes. The Collaborative Study Group // *Kidney Int.* – 1994. – Vol. 46. – P. 1688-1693.
29. Heeg J.E., de Jong P.E., van der Hem G.K., de Zeeuw D. Reduction of proteinuria by angiotensin converting enzyme inhibitors // *Kidney Int.* – 1987. – Vol. 32, № 1. – P. 78-83.
30. Heinig R.E. What should the role of ACE inhibitors be in the treatment of diabetes? Lessons from HOPE and MICRO-HOPE // *Diabetes Obes. Metab.* – 2002. – Vol. 4 (Suppl. 1). – P. 19-25.
31. Jerums G., Allen T., Campbell D. Long term comparison between perindopril and nifedipine in normotensive patients with type 1 diabetes and microalbuminuria // *Amer. J. Kidney Disease*. – 2001. – Vol. 37. – P. 890-899.
32. Johnson C.I. Tissue angiotensin-converting enzyme in cardiac and vascular hypertrophy, repair, and remodeling // *Hypertension*. – 1994. – Vol. 23, № 2. – P. 258-268.
33. Julius S., Kjeldsen S.E., 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. – Vol. 363. – P. 2022-2031.
34. Klag M.J., Whelton P.K., Randall B.L. et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men // *New Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 334. – P. 13-18.
35. Kvetny J., Gregersen G., Pedersen R.S. Randomized placebo-controlled trial of perindopril in normotensive, normoalbuminuric patients with type 1 diabetes mellitus // *Q. J. Med.* – 2001. – Vol. 94. – P. 89-94.
36. Lazarus J.M., Bourgoingnie J.J., Buckalew V.M. et al. Achievement and safety of low blood pressure goal in chronic renal disease. Modification of diet in renal disease study // *Hypertension*. – 1997. – Vol. 29. – P. 641-650.
37. Lever A.F. Slow developing pressor effect of angiotensin II and vascular structure // *J. Hypertension*. – 1993. – Vol. 11 (Suppl. 3). – P. 27-28.
38. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Bain R.P., Rohde R.D. The effect of ACE inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group // *New Engl. J. Med.* – 1994. – Vol. 329. – P. 1456-1462.
39. Ljungman S., Wikstrand J., Hartford M. et al. Effects of long-term antihypertensive treatment and aging on renal function and albumin excretion in primary hypertension // *Amer. J. Hypertension*. – 1993. – Vol. 6. – P. 554-563.
40. 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 (ALLHAT) // *JAMA*. – 2002. – Vol. 288. – P. 2981-2997
41. Mathinsen E.R., Hommel E., Giese J., Parving H.-H. Efficacy of captopril in postponing nephropathy in normotensive insulin dependent diabetic patients with macroalbuminuria // *Brit. Med. J.* – 1991. – Vol. 303. – P. 81-87.
42. Mitchel K.D., Braam B., Navar L.G. Hypertensiogenic mechanisms mediated by renal actions of renin-angiotensin system // *Hypertension*. – 1992. – Vol. 19 (Suppl. 1). – P. 18-27.
43. Moser M. Clinical management of Hypertension. – 5th ed. – Caddo: Professional Communications, Inc., 1999. – 256 p.
44. Moser M., Basile J., Miller E.R., Ferdinand K.C. Roundtable Discussion: Hypertension, Renal Disease and Diabetes // *J. Clin. Hypertension*. – 2002. – Vol. 4. – P. 113-119.
45. National Kidney Foundation. Clinical Practice Guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. executive summary. – N. Y., 2002. – 94 p.
46. Nosrati S.M., Khwaja S., El-Shahawy M., Massry S.G. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition by perindopril on proteinuria of primary renal diseases // *Amer. J. Nephrology*. – 1997. – Vol. 17. – P. 511-517.
47. Parving H.-H., Hommel E., Smidt U.M. Protection of kidney function and decrease in albuminuria by captopril in insulin dependent diabetics with nephropathy // *Brit. Med. J.* – 1988. – Vol. 297. – P. 1086-1091.
48. Ritz E., Flisher D. Clinical relevance of albuminuria in hypertensive patients // *Clin. Invest.* – 1992. – Vol. 70. – P. 114 -119.
49. Rodby R., Ruilope L., Hunsicker L., Lewis E. for the Collaborative Study Group. Results of the irbesartan type II diabetic nephropathy trial. 11th European meeting on hypertension. Abstr. // *J. Hypertension*. – 2001. – Vol. 19 (Suppl. 2). – P. 16.

50. Rodico J.L., Campo C., Ruilope L.M. Microalbuminuria in essential hypertension // *Kidney Int.* – 1998. – Vol. 68 (Suppl.). – P. 51-54.
51. Rosenberg M.E. et al. The paradox of renin-angiotensin system in chronic renal disease // *Kidney Int.* – 1994. – Vol. 45. – P. 403-410.
52. Rossing K., Christensen P., Hansen B. et al. Optimal Dose of candesartan for renoprotection in type 2 diabetic patients with nephropathy: a double-blind randomised cross-over study // *Diabetic Care.* – 2003. – Vol. 26. – P. 150-155.
53. Rossing K., Jacobsen P., Pietraszek L. et al. Renoprotective effects of adding angiotensin II receptor blocker to maximal recommended doses of ACE inhibitor in diabetic nephropathy: a randomised double-blind crossover trial // *Diabetes Care.* – 2003. – Vol. 26. – P. 2268-2274.
54. Ruggenenti P., Perna A., Gherardi G. et al. Chronic proteinuric nephropathies: outcomes and response to treatment in a prospective cohort of 352 patients with different patterns of renal injury // *Amer. J. Kidney Dis.* – 2000. – Vol. 35. – P. 1155-1165.
55. Ruggenenti P., Perna A., Remuzzi G. ACE inhibitors to prevent end-stage renal disease: when to start and why possibly never to stop: a post hoc analysis of the REIN trial results. Ramipril Efficacy in Nephropathy // *J. Amer. Soc. Nephrology.* – 2001. – Vol. 12. – P. 2832-2837.
56. Ruilope L.M. Angiotensin II receptors and the kidney // *Receptors in cardiovascular disease.* – 1994. – Vol. 1, № 3. – P. 1-8.
57. Ruilope L.M. Comments on renal aspects of ALLHAT study // *J. Hypertension.* – 2003. – Vol. 21. – P. 235-236.
58. Ruilope L.M. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the progression of diabetic nephropathy // *J. Hypertension.* – 1995. – Vol. 13 (Suppl. 2). – P. 91-93.
59. Ruilope L.M. et al. Are renal hemodynamics a key factor in the development and maintenance of arterial hypertension in humans? // *Hypertension.* – 1994. – Vol. 23. – P. 3-9.
60. Sarnak M.J., Levey A.S. Cardiovascular disease and chronic renal disease: A new paradigm // *Amer. J. Kidney Dis.* – 2000. – Vol. 35 (Suppl. 1). – P. 117-131.
61. Schalekamp M., Derkx F. Renal action of angiotensin II in man: normal and abnormal // *The renin-angiotensin system* / Eds. J.I. Robertson, M.G. Nichols. – London: Gower Medical Publishing, 1993. – Vol. 1. – P. 27.1-27.9.
62. Schoolwerth A.C., Sica D.A., Ballerman B.J., Wilcox C.S. Renal Considerations in Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor Therapy. AHA Scientific Statement // *Circulation.* – 2001. – Vol. 104. – P. 1985-1991.
63. Taal M.W., Brenner B.M. Combination ACEI and ARB therapy: additional benefit in renoprotection // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertension.* – 2002. – Vol. 11. – P. 377-381.
64. Tata P., Pahor M., Byington R.P. et al. Outcomes results of the Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Event Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM // *Diabetes Care.* – 1998. – Vol. 21. – P. 597-603.
65. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. US Department of Health and Human Service. NIH Publication No. 03-5233, 2003. – 34 p.
66. Trivadi H., Pang M. Discrepancy in epidemiology of nondiabetic chronic renal insufficiency and end-stage renal disease in black and white Americans: the third National Health and Nutrition Examination Survey and United States Renal data System // *Amer. J. Nephrology.* – 2003. – Vol. 23. – P. 448-457.
67. UK Prospective Diabetes Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS38 // *Brit. Med. J.* – 1998. – Vol. 317. – P. 703-713.
68. Viberti G., Mogensen C.E., Groop L.C., Pauls J.F. Effect of captopril on progression to clinical proteinuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and microalbuminuria // *JAMA.* – 1994. – Vol. 271. – P. 275-279.
69. Viberti G., Wheelton N.M. for 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. – Vol. 106. – P. 672.
70. Warner N.J., Rush J.E. Safety profiles of angiotensin-converting enzyme inhibitors // *Drugs.* – 1988. – Vol. 35, № 5. – P. 89-97.
71. Wright J.T. Jr., Bakris G., Greene T. et al. African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial // *JAMA.* – 2002. – Vol. 288. – P. 2421-2431.
72. Zucchelli P., Zuccala A. The diagnostic dilemma of hypertensive nephrosclerosis: nephrologist's view // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1994. – Vol. 9. – P. 223-225.

Надійшла 14.04.2005 р.

Renal function in patients with arterial hypertension: methods of evaluation and strategy of correction. Part II

Yu.M. Sirenko, G.D. Radchenko, V.M. Granich

The article reviews strategic issues of the treatment of patients with arterial hypertension and renal dysfunction. Especial attention is paid to usage of drugs blocking renin-angiotensin system for prevention or delaying of progression of renal damage. Apart from literature data, the original data are presented.