ПЕРИНДОПРИЛ — ВОЗМОЖНОСТИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ И НЕФРОПРОТЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ

О.В. Дралова*, М.Л. Максимов

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова.
119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2

Периндоприл — возможности антигипертензивной и нефропротективной терапии

О.В. Дралова*, М.Л. Максимов

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2

Проблема коррекции артериального давления (АД) у пациентов с хронической болезнью почек является одной из наиболее актуальных в современной кардиологии и нефрологии. Применение периндоприла уменьшает сердечно-сосудистый риск у пациентов с артериальной гипертензией и нефропатией, обеспечивает адекватный контроль АД и высокий уровень органопротекции.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, артериальная гипертензия, комбинированная терапия, периндоприл, индапамид.
РФК 2011;7(4):501-506

Perindopril: the possibility of antihypertensive and renoprotective therapy

O.V. Dralova*, M.L. Maksimov

I.M. Setchenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

Blood pressure (BP) control in patients with chronic kidney disease is one of the most pressing problems in modern cardiology and nephrology. Perindopril therapy reduces cardiovascular risk in patients with arterial hypertension and nephropathy, provides adequate BP control and target organs protection.

Key words: chronic kidney disease, hypertension, combination therapy, perindopril, indapamide.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(4):501-506

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): dralovaolga@gmail.com

Введение

Почки играют важную роль в развитии и прогрессировании артериальной гипертензии (АГ), в то же время, вклад повышенного артериального давления (АД) в поражение почек составляет до 30% среди всех случаев хронической болезни почек (ХБП). При этом частота АГ у пациентов с ХБП составляет 50–75% и является независимым фактором риска прогрессирования как нефропатии, так и сердечно-сосудистой патологии [1, 2]. В настоящее время до 60% лиц, страдающих тяжелым хроническим заболеванием почек, погибают не от самой почечной недостаточности, а от сердечно-сосудистых событий. Частота и вероятность развития инфаркта миокарда (ИМ), нарушения мозгового кровообращения, хронической сердечной недостаточности (ХСН) у пациентов в любой стадии ХБП выше, чем в популяции. В связи с этим профилактика заболеваний сердечно-сосудистой системы и контроль АД у больных с ХБП становится актуальной проблемой, изучение которой требует участия и кардиологов и нефрологов.

Для пациентов с выраженным нарушением функции почек в международных и российских рекомендациях определены целевые значения АД ($\leq 130/80$ мм рт.ст.), а при наличии протеинурии рекомендован еще

более жесткий контроль значений АД [3]. Чем более выражена протеинурия, тем ниже должно быть АД. По данным многоцентрового исследования, у больных с протеинурией $<0,25$ г/сут системное АД необходимо поддерживать на уровне $\leq 130/85$ мм рт.ст. У больных с протеинурией 0,25–1 г/сут АД должно быть $\leq 130/80$ мм рт.ст., а при более значительной протеинурии $\leq 125/75$ мм рт.ст. [4]. Целесообразность назначения антигипертензивных средств таким пациентам не вызывает никаких сомнений.

Патогенез поражения почек при артериальной гипертензии

АГ приводит к поражению почки двумя основными механизмами: развитием клубочковой ишемии за счет сужения прегломерулярных артерий и перигломерулярного фиброза и увеличением интрагломерулярного давления. Примерно каждый 13-й больной АГ имеет повышение креатинина сыворотки [5]. По данным скрининговых обследований, до 10% больных с мягкой АГ имеют микроальбуминурию (МАУ), являющуюся независимым фактором риска ряда осложнений [6].

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) рассматривается как основной фактор регуляции АД и регуляции гомеостаза. Основным эффекторным звеном РААС считается ангиотензин II. Ангиотензин II, активируя AT-1 рецепторы, обладает мощным вазоконстрикторным действием. Под воздействием ангиотензина II происходит сокращение гладко-мышечных клеток, усиливается сократимость миокарда, повышается про-

Сведения об авторах:

Дралова Ольга Викторовна — ассистент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, Первого МГМУ имени И.М. Сеченова

Максимов Максим Леонидович — к.м.н., доцент той же кафедры

дукция альдостерона, а также экскреция катехоламинов из мозгового вещества надпочечников и из симпатических нервных окончаний. Ангиотензин II также регулирует транспорт натрия с помощью эпителиоцитов кишечника и почек [7-9]. В дополнение к физиологическим функциям локально продуцированный ангиотензин II вызывает воспаление, пролиферацию клеток, митоз, апоптоз, миграцию и дифференцирование клеток, регулирует генную экспрессию биоактивных веществ и активирует множественные внутриклеточные сигнальные пути, многие из которых способствуют повреждению тканей [10,11]. Через AT_2 -рецепторы ангиотензин II вызывает вазодилатацию, антипролиферативный ответ и усиление апоптоза. Однако следует отметить, что большинство из повреждающих эффектов ангиотензина II опосредовано через AT_1 -рецепторы [12,13].

В развитии и прогрессировании поражения почек огромную роль играет гиперактивация именно локальной РААС. Ангиотензин II, стимулируя AT_1 -рецепторы, модулирует тонус приносящей и выносящей артериол клубочка, что способствует поддержанию клубочковой фильтрации в нефроне. Ангиотензин II играет важную роль в пролиферации гладкомышечных клеток сосудов и мезангиальных клеток почечных клубочков, индуцирует синтез гладкомышечными клетками сосудов профиброзирующих факторов роста, таких как тромбоцитарный фактор роста, фактор роста фибробластов, а также активирует трансформирующий фактор роста- β [14]. Индуцируя синтез остеопонтина, ангиотензин II способствует также развитию тубуло-интерстициального фиброза, пролиферации мезангии и фиброзированию клубочков [15,16]. Известно, что ангиотензин II способен вызывать и усиливать протеинурию, что связано с сокращением клубочков и увеличением размеров гломерулярных пор. Ангиотензин II также влияет на белковый обмен в мезангии. Дополнительным повреждающим фактором являются фильтрованные белки, приводящие к увеличению образования интерстициального матрикса. Кроме того, ангиотензин II поддерживает оксидативный стресс, который служит общим патологическим механизмом прогрессирования ХПН [17].

Ангиотензин-превращающий фермент (АПФ) в почках расположен в эндотелии сосудов, в проксимальных и дистальных канальцах. Внутрпочечный АПФ вовлечен в синтез ангиотензина II не только из циркулирующего ангиотензина I, но также из тканевого ангиотензина I.

Кроме того, ангиотензин I в перитубулярных капиллярах непосредственно превращается в ангиотензин II и вызывает сужение афферентных артериол, что приводит к уменьшению в нефроне скорости клубочковой фильтрации и увеличению реабсорбции.

Выявлено, что добавление ангиотензина I приводит

к увеличению концентрации ангиотензина II в почке, в то же время при добавлении ингибиторов АПФ (ИАПФ) данного эффекта не происходит. Введение ИАПФ животным приводит к уменьшению размеров гломерулярных пор и уровня эндосомального ангиотензина II. В совокупности эти данные свидетельствуют, что ИАПФ способствуют снижению уровня ангиотензина II в различных отделах нефрона.

Роль ингибиторов АПФ в нефропротекции

ИАПФ занимают лидирующие позиции в плане нефропротекции у больных АГ и СД, а также при паренхиматозных заболеваниях почек [18]. Согласно the Seventh Report of the Joint National Committee (JNC7), the European Society of Hypertension/European Society of Cardiology (2003 ESH-ESC) и the Japanese Society of Hypertension (JSH2004), ИАПФ рекомендованы для регуляции АД у пациентов с АГ и ХБП.

ИАПФ оказывают благоприятный эффект на почки, так как расширяют преимущественно эфферентные артериолы и меньше влияют на афферентные. Таким образом снижается внутриклубочковое давление, уменьшается протеинурия, увеличивается почечный плазматок с незначительным изменением скорости клубочковой фильтрации. Несмотря на уменьшение сосудистого сопротивления в клубочках, скорость клубочковой фильтрации остается неизменной или увеличивается вместе с фильтрационной фракцией, так как компенсируется увеличением почечного кровотока в связи с уменьшением почечного сосудистого сопротивления [19,20]. Чем больше увеличивается почечный кровоток, тем меньше снижается скорость клубочковой фильтрации [21]. Снижение внутриклубочковой гипертензии как основной механизм нефропротективного эффекта данных препаратов является существенным для всех ренопаренхиматозных заболеваний. Кроме того, в нефропротективном действии ИАПФ нельзя не учитывать и восстановление баланса эндотелиальных вазопрессорных и вазодилатирующих факторов (эндоотелин-1 и оксид азота) [22]. В результате улучшения почечной гемодинамики возрастает натрийурез, диурез, уменьшается выработка альдостерона, что приводит к замедлению прогрессирования нефропатии [23,24].

Нефропротективные эффекты ИАПФ связывают с их способностью снижать системное и клубочковое давление; подавлять гипертрофические (гиперпластические) процессы в клубочках почек; уменьшать проницаемость клубочковых капилляров для белков; тормозить накопление внеклеточного матрикса в клубочках почек; уменьшать воспалительную реакцию и снижать фибропластическую активность в тубуло-интерстициальной ткани [25].

Результаты контролируемых исследований под-

твердили целесообразность применения ИАПФ не только при АГ, протекающей на фоне сахарного диабета, но и при АГ на фоне нефропатий различного генеза.

Эффективность ИАПФ при нефропатии у больных СД 1 типа показана в ряде исследований. В одном из них продемонстрировано 5 % снижение риска смерти, гемодиализа и трансплантации почки. При этом протективный эффект ИАПФ был независим от уровня АД [26]. Принимая во внимание то, что наиболее ранним клиническим маркером поражения почек, особенно у больных СД, является МАУ, в дальнейшем нефропротекция ингибиторами АПФ была доказана для больных с МАУ [27]. В целом, по данным L. Laffel с соавт., применение ингибиторов АПФ позволяет уменьшить протеинурию у таких пациентов на 18 % в год [28]. Исследование EUCLID, проведенное у 530 больных с СД 1 типа без АГ, показало, что терапия ИАПФ на протяжении 24 мес приводит к выраженному снижению скорости экскреции с мочой альбуминов по сравнению с плацебо.

Проведенные исследования убедительно свидетельствуют о нефропротективном эффекте ИАПФ у больных СД 2 типа. Так, применение эналаприла у данной категории пациентов с нормальным АД и МАУ за 7 лет наблюдения привело к снижению риска последней на 41 % в год и уменьшению креатинина на 3,3 % в год в сравнении с плацебо [29]. Также антипротеинурический эффект ИАПФ был продемонстрирован в исследовании BRILLIANT. У больных СД 2 типа ИАПФ уменьшают не только протеинурию, но и снижают стадию ХПН [30].

ИАПФ в плане нефропротекции эффективны и при АГ без СД. В исследовании GISEN было показано, что в группе, получавшей ИАПФ, в конце периода наблюдения было достоверно больше больных, не нуждавшихся в диализе или трансплантации почки [31]. Эффективность препаратов этой группы при недиабетической нефропатии доказана в исследованиях AIPRI с бенazeприлом и REIN с использованием рамиприла. Мета-анализ рандомизированных клинических испытаний, в которых оценивалось действие этих препаратов при недиабетических нефропатиях, проведенный I. Giatras с соавт., показал, что прием ИАПФ существенно снижает риск развития ХПН. Данная работа подтвердила, что лекарственные препараты этой группы замедляют прогрессирование хронической нефропатии более эффективно, чем другие антигипертензивные средства [32].

ИАПФ в настоящее время являются приоритетной группой антигипертензивных средств у пациентов с метаболическим синдромом, СД. Снижение сердечно-сосудистого риска и нефропротекторный эффект ИАПФ у больных СД связывают с их способностью снижать инсулинорезистентность, уменьшать протеинурию и риск развития новых случаев заболевания [33].

Ряд исследований продемонстрировал преимущество ИАПФ перед диуретиками, β -блокаторами и кальциевыми блокаторами у таких пациентов [34-36].

Таким образом, согласно рекомендациям по ведению пациентов с ХБП и мониторингованию функции почек, пациенты этой группы должны получать ИАПФ (уровень доказательности А) [37].

На сегодня становится очевидным, что ИАПФ с преимущественно почечным путем выведения, такие как эналаприл, периндоприл, оказывают более выраженный антигипертензивный и антипротеинурический эффект. Поэтому ИАПФ с внепочечным путем выведения (моэксиприл, фозиноприл, спираприл), вероятно, имеют свою нишу в первой стадии диабетической нефропатии, когда только формируются предпосылки появления МАУ. Эти препараты также незаменимы при сниженной функции почек (СКФ менее 60-30 мл/мин). Напротив, периндоприл, эналаприл, очевидно, более активны в приостановлении возрастания МАУ [38].

В исследовании EUROPA рассматривалось, что небольшие отличия ингибиторов АПФ друг от друга могут объясняться степенью сродства (липофильности) препаратов, а также различным влиянием на брадикинин [39].

У периндоприла отмечено высокое сродство к тканевому АПФ и, в отличие от нерастворимых в липидах ИАПФ (таких как лизиноприл), периндоприл существенно увеличивает местную продукцию брадикинина тканями. Периндоприл характеризуется самой высокой среди ИАПФ селективностью связывания с брадикинином и существенно снижает апоптоз эндотелиальных клеток. Брадикинин увеличивает экспрессию НО-синтазы, улучшает функцию эндотелия, оказывает антиоксидантное действие, усиливает фибринолиз (за счет высвобождения тканевого активатора плазминогена) и уменьшает ремоделирование сердца и сосудов, противодействуя таким образом эффектам ангиотензина II, реализуемым через АТ-1 рецепторы [40,41]. Опосредованные брадикинином эффекты могут объяснить наблюдавшееся независимое от АД действие периндоприла в исследовании BPLTCC.

В исследовании ADVANCE назначение периндоприла и индапамида при СД 2 типа привело к достоверному снижению ($p \leq 0,001$) появления новых случаев микро- и макроальбуминурии (-31 %), регрессу макроальбуминурии до МАУ и нормоальбуминурии (16 %). В данном исследовании было показано уменьшение риска развития сердечно-сосудистых событий на фоне терапии периндоприлом на 9 %, уменьшение риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний на 18 % [42]. Стоит отметить, что у подгруппы пациентов, имевших ХБП III-V стадии, на фоне активной терапии периндоприлом и индапамидом риск развития сер-

дечно-сосудистых событий уменьшался вдвое больше чем у пациентов, исходно не имевших ХБП [43]. В исследовании PROGRESS выявлена высокая эффективность периндоприла в снижении риска развития сердечно-сосудистых событий на 30% и инсульта на 35% среди пациентов с ХБП, а эффективность лечения была в 1,7 раза выше для пациентов с ХБП по сравнению с пациентами без ХБП [44].

Исследование PERFECT показало благоприятное влияние периндоприла на эндотелиальную регуляцию сосудистого тонуса, по данным ультразвукового исследования [45]. Кроме того, необходимо отметить, что периндоприл отличается выраженным эндотелий-протективным действием и способностью уменьшать апоптоз эндотелиальных клеток по сравнению с другими ИАПФ [46].

Периндоприл обладает наиболее продолжительным антигипертензивным действием, которое обеспечивает гарантированный 24-часовой контроль за уровнем АД и профилактику сердечно-сосудистых событий в наиболее уязвимый утренний период суток. В настоящее время на фармацевтическом рынке появились качественные дженерики оригинального периндоприла. Одним из них является препарат Перинева компании КРКА (Словения).

Результаты крупномасштабных клинических исследований последних лет, в частности таких как ALLHAT, SHER, INVEST, LIFE, ASCOT, HOT, UKPDS и др., убедительно свидетельствуют о том, что для достижения целевого уровня АД большинству пациентов необходимо назначать несколько антигипертензивных препаратов. Комбинированная терапия на сегодняшний день является приоритетным направлением в лечении больных с АГ, что нашло отражение в новых рекомендациях Российского медицинского общества артериальной гипертонии/Всероссийского научного общества кардиологов (РМОАГ/ВНОК) [37].

Диуретики требуются большинству пациентов с ХБП для достижения целевого АД (уровень доказанности А). Больным с СКФ > 30 мл/мин/1,73 м² показано назначение тиазидных диуретиков однократно/сут, при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² — петлевых диуретиков (фуросемида, торасемида) 1-2 раза/сут. Тиазидные диуретики неэффективны при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²; при наличии отеков может быть назначена комбинация тиазидного и петлевого диуретиков.

Влияние монотерапии диуретиками на прогрессирование нефропатии в крупных рандомизированных исследованиях не изучалось. Однако у больных АГ и СД 2 типа с МАУ установлена способность индапамида ретард снижать МАУ сопоставимо с ИАПФ эналаприлом [47]. Исследование ADVANCE показало, что добавление к стандартной терапии фиксированной комбинации ИАПФ периндоприла и индапамида позволяет

предупредить развитие и прогрессирование почечных осложнений у больных СД 2 типа независимо от уровня исходного АД [42].

Согласно российским рекомендациям (РМОАГ/ВНОК, 2010), комбинация ИАПФ или блокатора рецепторов ангиотензина с диуретиком считается одной из наиболее рациональных [37].

Сочетание ИАПФ и диуретиков является одним из наиболее обоснованных и эффективных вариантов комбинированной терапии, обеспечивающей воздействие на два основных патофизиологических механизма АГ — задержку натрия и воды и активацию РААС. Гипокалиемия и стимуляция РААС, наблюдаемые при лечении диуретиками, нивелируются одновременным приемом ИАПФ. Нейтральный или благоприятный эффект ИАПФ на липидный и пуриновый обмен, толерантность к глюкозе и инсулинорезистентность нивелируют негативные метаболические эффекты диуретической терапии. Эффективность таких комбинаций доказана при низко-, нормо- и высокорениновой АГ. У пациентов с различным уровнем ренина частота антигипертензивной эффективности комбинации диуретика и ИАПФ достигает 80% и выше. Кардио-, ангио-, нефропротективные свойства различных ИАПФ в сочетании с гидрохлортиазидом или индапамидом доказаны в многочисленных клинических исследованиях [48, 49].

Клиническая эффективность, органопротективные свойства и влияние на сердечно-сосудистый риск комбинации периндоприла с индапамидом не вызывают сомнений и подтверждены результатами клинических исследований, в частности таких как PREMIER, PROGRESS, OPTIMAX, REASON [50-52].

Большое клиническое исследование периндоприла компании КРКА было проведено в Словении. В него были включены 2 664 пациента с АГ, средний возраст которых составил 61,5 лет. Среднесуточная доза препарата составила 4,77 мг. На фоне 3-месячной терапии было отмечено достоверное снижение уровня систолического и диастолического АД на 25,8 и 12,0 мм рт.ст., соответственно [53]. Обращает на себя внимание также крайне низкий процент пациентов, у которых развился кашель на фоне приема периндоприла компании КРКА (2,6%), что делает данный препарат возможным «резервным» ингибитором АПФ в случае развития сухого кашля на прием других представителей класса.

Для достижения полного контроля уровня АД и обеспечения нефропротекции целесообразно использовать комбинацию периндоприла с индапамидом (Ко-Перинева) КРКА (Словения). Комбинированный препарат сохраняет все положительные эффекты ИАПФ периндоприла, которые дополняются действием индапамида. Данная комбинация характеризуется потенцированным синергизмом действия, обеспечивая

высокую частоту достижения целевого уровня АД. Важными достоинствами комбинации периндоприла и индапамида являются метаболическая нейтральность, минимизация побочных эффектов компонентов и органопротекция.

Ко-Перинева, кроме того, обеспечивает высокий комплаенс в связи наличием трёх разнородных форм выпуска: периндоприл 2 мг+индапамид 0,625 мг; периндоприл 4 мг+индапамид 1,25 мг или периндоприл 8 мг+индапамид 2,5 мг — повышающих регулярность приёма препарата. Отличительными чертами данного препарата являются высокая клиническая эффективность вне зависимости от пола, возраста пациента, этиологии АГ и безопасность для пациентов, подтвержденная в собственных клинических исследованиях [54].

При почечной недостаточности доза периндоприла устанавливается в зависимости от степени нарушения

функции почек. Контроль состояния пациента обычно включает регулярное определение концентрации калия и креатинина в сыворотке крови.

Заключение

ИАПФ периндоприл — эффективный современный препарат, который позволяет не только достичь целевого уровня артериального давления у пациентов с АГ, но также имеет вазо- и нефропротективные эффекты. Для обеспечения оптимального органопротективного эффекта периндоприл может с успехом применяться как в монотерапии, так и в комбинации, в том числе с индапамидом. При назначении комбинированной терапии предпочтение следует отдавать фиксированной комбинации. Соединяя в себе хорошую переносимость и простоту использования, периндоприл может быть рекомендован для терапии пациентов с АГ в том числе в сочетании с ХБП.

Литература

1. Kobalava Zh.D., Efremovtseva M.A. Combination antihypertensive therapy in patients with hypertension and chronic nephropathy. *Serdtshe* 2005; 3: 138–140. Russian (Кобалава Ж.Д., Ефремовцева М.А. Комбинированная антигипертензивная терапия у пациентов с АГ и хронической нефропатией. *Сердце* 2005;3:138–140).
2. Tereshchenko S.N., Demidova I.V. Renal function in chronic heart failure in patients with elderly. *Serdtshe* 2002; 5: 251–258. Russian (Терещенко С.Н., Демидова И.В. Почечная функция при хронической сердечной недостаточности у больных пожилого и старческого возраста. *Сердце* 2002;5: 251–258).
3. K/DOQ1 clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2004; 43(5Suppl 1): S1–290.
4. Peterson J.C., Adler S., Burkart J. et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. *Ann Intern Med* 1995;123: 754–62.
5. Penegrer T.V., Klag M.J., Feldman H.I. et al. Projections of hypertension-related renal disease in middle-aged residents of the United States. *JAMA* 1993;269: 1272–7.
6. Martinez M., Moreno A., Aguirre A. et al. Frequency and determinants of microalbuminuria in mild hypertension: a primary-care-based study. *J Hypertension* 2001;19:319–26.
7. 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):251–287.
8. Navar L.G., Inscho E.W., Majid S.A. et al. Paracrine regulation of the renal microcirculation. *Physiol Rev.* 1996. - 76:425–536.
9. Paul M., Mehr A.P., Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol Rev.* 2006. - 86:747–803.
10. Timmermans P.B., Wong P.C., Chiu A.T. et al. Angiotensin II receptors and angiotensin II receptor antagonists. *Pharmacol Rev.* 1993. - 45:205–251.
11. Navar L.G., Harrison-Bernard L.M., Imig J.D. et al. Renal responses to AT1 receptor blockade. *Am J Hypertens.* 2000; 13:455–545.
12. 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.
13. Matsusaka T., Ichikawa I. Biological functions of angiotensin and its receptors. *Annu Rev Physiol* 1997;59: 395–412.
14. Wolf G. Angiotensin II: a pivotal factor in the progression of renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14; Suppl 1: 42–44.
15. Tomilina N.A., Bagdasaryan A.R. The mechanisms and pharmacological inhibition of nephrosclerosis intrarenal renin-angiotensin system as the basis renoprotective strategies for chronic diseases of native kidneys and renal transplant. *Nefrologiya i dializ* 2004; 3 (6): 226–234. Russian (Томилина Н.А., Багдасарян А.Р. Механизмы нефросклероза и фармакологическая ингибция внутри почечной ренин-ангиотензиновой системы как основа нефропротективной стратегии при хронических заболеваниях нативных почек и почечного трансплантата. *Нефрология и диализ* 2004; 3 (6): 226–234).
16. Shestakova M.V. The modern possibilities of the renoprotection at hypertension and diabetes. *Serdtshe* 2004; 1: 23–25. Russian (Шестакова М.В. Современные возможности нефропротекции при артериальной гипертензии и сахарном диабете. *Сердце* 2004; 1: 23–25).
17. Nikolaev A.N. Progression of renal failure: Participation of the ATI-receptor. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* 2001; 24: 1136–1137. Russian (Николаев А.Н. Прогрессирование почечной недостаточности: Участие ATI-рецептора. *Русский медицинский журнал* 2001; 24: 1136–1137).
18. Hall A.S. Ace inhibition and target organ protection 1998; Hoechst Marion Roussel. Chapter 7.
19. Nishijima K., Igari T., Nanda S., Ishii M. Long-term effects of delapril on renal function and urinary excretion of kallikrein, prostaglandin E2, and thromboxan B2 in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1991; 4: 52S–3S.
20. 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):603–609.
21. Storzhakov G.I., Tomilina N.A., Shilo V.Yu. et al. The congestive heart failure in patients with the chronic renal failure. *Serdechnaya nedostatochnost'* 2005; 3: 100–104. Russian (Сторжаков Г.И., Томилина Н.А., Шилов В.Ю. и др. Сердечная недостаточность у больных с хронической почечной недостаточностью. *Сердечная недостаточность* 2005; 3: 100–104).
22. Dedov I.I., Shestakova M.N. The diabetic nephropathy. Moscow: Universum Publishing; 2000. Russian (Дедов И.И., Шестакова М.Н. Диабетическая нефропатия. М.: Универсум Паблшинг, 2000).

23. Levey A.S., Coresh J., Balk E. et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med.* 2003; 139: 137–147.
24. Konradi A.O. Rational choice of an ACE inhibitor, from the standpoint of the renoprotection. *Arterial'naya gipertenziya* 2004; 10:177–180. Russian (Конради А.О. Рациональный выбор ингибитора АПФ с позиций нефропротекции. *Артериальная гипертензия* 2004; 10:177–180).
25. Podzolkov V.I. Antihypertensive therapy and the concept of the renoprotection. *Serdtshe* 2003; 3: 128–131. Russian (Подзolkov В.И. Антигипертензивная терапия и концепция нефропротекции. *Сердце* 2003; 3: 128–131).
26. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Bain R.P. et al. The effect of ACE inhibition on diabetic nephropathy. *N Eng J Med* 1993; 329:1456–62.
27. Viberti G.C., Mogenson C.E., Groop L.C. et al. Effects of captopril on progression of clinical proteinuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *JAMA* 1994; 271: 275–9.
28. Laffel L.M.B., McGill B., Gans D.G. et al. The beneficial effect of ACE with captopril on diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes mellitus. *Am J Med* 1995; 99:497–504.
29. Ravid M., Lang R., Rachmani R. et al. Long-term renoprotective effect of ACE inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1996; 156:286–289.
30. Lebovitz H.E., Weigmann T.B., Cnaan A. et al. Renal protective effects of enalapril in hypertensive NISSM: role of baseline albuminuria. *Kidney Int* 45: S1 50–S1 55.
31. Ostroumova O.D., Golovina O.V., Rolik N.L. The organoprotective effect of antihypertensive drugs: Does it matter in clinical practice? *Consilium medicum* 2004; 6: 344–349. Russian (Остроумова О.Д., Головина О.В., Ролик Н.Л. Органопротективный эффект антигипертензивных препаратов: имеет ли это значение для клинической практики? *Consilium medicum* 2004; 6: 344–349).
32. Giatras I., Lau J., Levey A.S. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis of randomized trials. *Ann Intern Med* 1997; 127:337–45.
33. Konradi A.O. The combination antihypertensive therapy in patients with diabetes. *Serdtshe* 2005; 3:128–131. Russian (Конради А.О. Комбинированная антигипертензивная терапия у больных с сахарным диабетом. *Сердце* 2005; 3:128–131).
34. Ruilope L.M., Alcazar J.M., Hernandez E. et al. Long-term influence of antihypertensive therapy on microalbuminuria in essential hypertension. *Kidney Int* 1994; 45: 171–3.
35. Cansevoort R.T., Sluiter W.L., Hemmelder M.G. et al. Antiproteiuretic effect of blood pressure lowering agents: a meta-analysis of clinical trials. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1963–74.
36. Baguet J.P., Robitail S., Boyer L. et al. A meta-analytical approach to the efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005; 5 (2): 131–40.
37. National guidelines for diagnosis and treatment of hypertension. The Experts Committee of RMSAH and RSSC. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2008; 7(6) suppl 2:1–32. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии. Комитет экспертов РМОАГ и ВНОК. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2008; 7(6) приложение 2:1–32).
38. Ivanov D.D. Microalbuminuria: a look of nephrologist. *Zdorov'e Ukrainy* 2008; 21/1: 18–19. Russian (Иванов Д.Д. Микроальбуминурия: взгляд нефролога. *Здоровье Украины* 2008; 21/1:18–19).
39. Remme W.J., Deckers J.W., Fox K.M. et al. EUROPA Investigators. Secondary prevention of coronary disease with ACE inhibition-does blood pressure reduction with perindopril explain the benefits in EUROPA? *Cardiovasc Drugs Ther* 2008; 23:161–170.
40. Ceconi C., Francolini G., Olivares A. et al. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors have different selectivity for bradykinin binding sites of human somatic ACE. *Eur J Pharmacol* 2007; 577:1–6.
41. Ceconi C., Francolini G., Bastianon D. et al. Differences in the effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the rate of endothelial cell apoptosis in vivo and in vivo studies. *Cardiovasc Drugs Ther* 2007; 21:423–429.
42. Marre M., Fernandez M., Garcia-Puig J., et al., Value of natrilix SR hypertensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria. *J. Hypertens.* 2002; 20 (4): 338.
43. Heerspink H.J., Ninomiya T., Perkovic V. et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Eur Heart J.* 2010; 31 (23):2888–96.
44. Perkovic V., Ninomiya T., Arima H. et al. Chronic kidney disease, cardiovascular events, and the effects of perindopril-based blood pressure lowering: data from the PROGRESS study. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18 (10):2766–72.
45. Bots M.L., Remme W.J., Lüscher T.F. et al. ACE Inhibition and Endothelial Function: Main Findings of PERFECT, a Sub-Study of the EUROPA Trial. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2007 ; 21 (4): 269–279.
46. Ceconi C., Francolini G., Bastianon D. et al. Differences in the effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the rate of endothelial cell apoptosis: in vitro and in vivo studies. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2007; 21 (6):423–429.
47. ADVANCE Collaborative Group. Rationale and design of the ADVANCE Study: a Randomized trial of blood pressure lowering and intensive glucose control in high risk individuals with type 2 Diabetes mellitus. *J. Hypertens.* 2001; 19,4: S21–S28.
48. Danhof B., Gosse P. on behalf of the PICXEL investigators. Perindopril/indapamide combination more effective than enalapril in reducing blood pressure and left ventricular mass: the PICXEL study. *J Hypertens* 2005; 11: 2063–70.
49. Mourad J.J., Le Jeune S. Evaluation of high dose of perindopril/indapamide combination in reducing blood pressure and improving end-organ protection in hypertensive patients. *Current medical research and opinion* 2009; 25: 2271–80.
50. Mogensen C.E. et al. Effect of a low dose Perindopril/indapamide on albuminuria in diabetes. *Preterax in albuminuria regression: PREMIER.* *Hypertension* 2003; 41: 1063–71.
51. PROGRESS collaborative group. Randomized trial of perindopril based blood pressure lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet* 2001; 358:1033–41.
52. Mourad J.J., Vaisse B., Lopez-Sublet M. et al. What rates of blood pressure normalisation can be expected from a first-line combination therapy in the real life? The OPTIMAX study. *Eur Heart J* 2006; 27(suppl): 298. Abstract 1792.
53. Jarh D.M., Barbič-Žagar B., Grošelj M. Perindopril — a landmark in hypertension and cardiovascular disease management. *Kardio list* 2011; 6(3–4):56–59.
54. Final report. Postmarketing surveillance study of efficacy and safety of perindopril (Prenessa®) in the treatment of mild to moderate arterial hypertension. Data on file. Krka d. d., Novo mesto, Slovenia, 2007.

Поступила 12.08.2011

Принята в печать 19.08.2011