

# Нефропротекция при артериальной гипертензии

**А.Н. Беловол**, академик НАМН Украины, д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой,  
**И.И. Князькова**, д.мед.н., профессор,  
кафедра клинической фармакологии  
Харьковского национального медицинского университета

**П**роблема артериальной гипертензии (АГ) является одной из актуальных медико-социальных проблем во всех странах мира, несмотря на существенные достижения в изучении ее патогенеза. Это обусловлено:

- широкой ее распространенностью;
- высоким риском развития осложнений;
- недостаточным контролем артериального давления (АД).

По данным популяционных исследований, примерно 4 из 10 взрослых людей старше 25 лет страдают АГ, а в ряде стран еще у 1 из 5 выявляется предгипертония. Кроме того, у 9 из 10 взрослых к 80 годам будет развиваться АГ [1]. К 2025 году прогнозируется увеличение числа больных с повышенным АД до 60% [2].

Продемонстрировано, что поражение почек является наиболее распространенным осложнением эссенциальной АГ, способствующим значительному увеличению числа пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности [3]. В исследовании В.Г. Шеметовой [4] показано, что две трети больных эссенциальной АГ имеют хроническую болезнь почек, в структуре которой преобладает почечная дисфункция.

Высокий риск развития хронической болезни почек у больных эссенциальной АГ ассоциирован со следующими факторами:

- возраст старше 60 лет [отношение шансов (ОШ) 7,6];
- систолическое АД 150 мм рт. ст. и выше (ОШ 3,05);
- длительность АГ больше 10 лет (ОШ 5,4);
- индекс коморбидности 3 балла и выше (ОШ 6,6).

В другом исследовании показано, что 50% больных, страдающих АГ, имеют гломерулярные нарушения; дисфункция почечных канальцев при АГ наблюдается несколько реже и встречается у 16% больных [5]. Установлено, что при увеличении уровня систолического АД достоверно повышается риск развития терминальной почечной недостаточности. При систолическом АД, равном 166-180 мм рт. ст., он составляет 2,8, а при увеличении систолического АД более 180 мм рт. ст. возрастает до 7,6 [6].

Анализ современных регистров больных на заместительной почечной терапии (гемодиализ и перитонеальный диализ) позволил установить, что среди причин развития терминальной почечной недостаточности АГ занимает 2-е место после сахарного диабета, опережая первичные болезни почек [7].

Контроль АД у больных АГ замедляет скорость прогрессирования хронической болезни почек. Результаты исследования MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study) показали, что скорость прогрессирования хронической болезни почек определяется взаимоотношениями между уровнем среднего АД и величиной суточной протеинурии [8].

В последние годы особый интерес вызывают результаты исследований, свидетельствующих о том, что **хроническую болезнь почек (ХБП), наряду с традиционными факторами риска, необходимо рассматривать как предиктор сердечно-сосудистой патологии** [9]. В ряде крупных популяционных исследований показано, что даже начальное снижение функции почек, когда уровень креатинина в сыворотке крови в пределах нормальных значений или только незначительно повышен, сопровождается резким увеличением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [10], а снижение клиренса креатинина менее 60 мл/мин ассоциируется с отчетливым усугублением нежелательных сердечно-сосудистых последствий у пациентов с АГ. Поэтому разработка мероприятий, направленных на профилактику осложнений АГ, в частности, предупреждение развития поражения почек, должна быть приоритетным направлением, поскольку именно первичная и вторичная профилактика гипертонической нефропатии характеризуется наибольшей эффективностью.

**Эссенциальная АГ** — это полигенное мультифакториальное заболевание. Это означает необходимость ее рассмотрения не как болезни хронически повышенного АД, а как сложного комплекса взаимосвязанных гемодинамических, метаболических и нейрогуморальных нарушений [11]. С самого начала развития заболевания в процесс вовлекаются одновременно все жизненно важные органы — сердце, мозг, сосуды, почки [11-13]. Клинические проявления поражения этих органов часто возникают лишь в случае далеко зашедших изменений, обычно необратимых. Так, поражение почек при эссенциальной АГ, подразумевающее нарастающие нарушения внутривисцеральной гемодинамики, сопровождающиеся глобальным фиброзом структур почечной ткани (в первую очередь клубочковых артериол), клинически характеризуется постепенным увеличением экскреции альбумина с мочой и ухудшением функции почек, прежде всего стойким снижением скорости клубочковой фильтра-

Таблица 1. Основные маркеры повреждения почек, позволяющие предполагать наличие хронической болезни почек [14]

Маркер	Примечание
Альбуминурия/протеинурия	Стойкое повышение экскреции альбумина с мочой более 10 мг/сутки
Стойкие изменения в осадке мочи	Эритроцитурия (гематурия), цилиндрурия, лейкоцитурия (пиурия)
Изменения почек при визуализирующих методах исследования	Аномалии развития почек, кисты, гидронефроз, изменение размеров почек и др.
Изменения электролитного состава крови и мочи	Изменения сывороточной и мочевой концентрации электролитов, нарушения кислотно-основного состояния и др., в том числе, характерные для синдрома канальцевой дисфункции (синдром Фанкони, почечные тубулярные ацидозы, синдромы Бартера и Гительмана, нефрогенный несахарный диабет и др.)
Стойкое снижение скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	При отсутствии других маркеров повреждения почек
Патоморфологические изменения в ткани почек, выявленные при прижизненной нефробиопсии	Должны приниматься во внимание изменения, несомненно указывающие на хронизацию процесса (склеротические изменения почек, изменения мембран и др.)

ции (СКФ) и гиперкреатинемией [8]. Однако в первый период заболевания АГ в почке происходит лишь гемодинамическая перестройка. Благодаря огромным компенсаторным возможностям эти изменения могут долго не отражаться на многообразных функциях почек и не сопровождаться структурными изменениями. Таким образом, диагностика поражения почек на ранних этапах затруднительна.

Под **маркерами повреждения почек** следует понимать любые изменения, выявляющиеся при клинико-лабораторном обследовании, которые связаны с наличием патологического процесса в почечной ткани (**табл. 1**) [14].

Основным скрининговым методом оценки функционального состояния почек является расчетный метод определения скорости клубочковой фильтрации по формуле MDRD [15]. Доказано, что ранним признаком поражения клубочкового аппарата почек (в том числе, в фазе функциональных изменений) является микроальбуминурия [16].

**Микроальбуминурия** – маркер системного сосудистого поражения и эндотелиальной дисфункции, быстро изменяющийся на фоне терапии. Наличие микроальбуминурии служит признаком поражения почек при АГ, в то время как протеинурия является признаком ассоциированной патологии почек. Длительное время нормальным уровнем альбуминурии считали экскрецию альбумина с мочой < 30 мг/сутки. Результаты проведенных исследований делают более обоснованной верхнюю границу нормы экскреции альбумина 10 мг/сутки, так как уровень в

диапазоне 10-29 мг/сутки отчетливо ассоциируется с повышением рисков общей и сердечно-сосудистой смертности [17]. Градация альбуминурии представлена в **таблице 2** [14]. Повышение уровня креатинина в пределах 107-133 ммоль/л служит признаком поражения органов-мишеней, тогда как концентрация креатинина в сыворотке крови, превышающая 133 ммоль/л, свидетельствует о полиморбидном состоянии [18].

Для постановки диагноза ХБП целесообразно руководствоваться следующим алгоритмом (**рисунок**).

**Современная стратегия нефропротекции** представляет собой комплекс лечебных воздействий, прежде всего лекарственных, направленных на торможение прогрессирования поражения почек и предупреждение (или замедление темпов развития) ХБП. Данные многочисленных исследований позволили установить, что прогрессирование ХБП замедляется [19]:

- строгим контролем АД (должно быть < 140/90 мм рт. ст. при наличии альбуминурии/протеинурии < 130/80 мм рт. ст., при этом следует избегать снижения систолического АД < 120 мм рт. ст.) [14, 20];
- контролем гликемии [21];
- назначением ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторов АТ1-рецепторов ангиотензина II (БРА) [22].

Перечисленные мероприятия могут способствовать замедлению прогрессирования дисфункции почек также и у больных АГ [23]. Кроме того, нефропротекции при ХБП может способствовать устранение или минимализация **модифицируемых факторов риска** развития и прогрессирования ХБП, таких как [14]:

- хроническое воспаление, инфекции;
- конкременты и обструкция мочевых путей;
- лекарственная токсичность;
- высокое потребление белка и натрия;
- дислипидемия, ожирение;
- курение;
- анемия;
- нарушения кальций-фосфорного обмена;
- гиперпаратиреоз.

Таблица 2. Стадии альбуминурии/протеинурии [14]

Стадии альбуминурии	Описание	Диапазон (альбумин, мг/креатинин, г)
A0	Оптимальная	< 10
A1	Повышенная	10-29
A2	Высокая	30-299
A3	Очень высокая	300-1999
A4	Нефротическая	≥ 2000



Примечания: ХБП – хроническая болезнь почек; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; рСКФ – скорость клубочковой фильтрации, полученная на основании расчетных формул.

Рисунок 1. Алгоритм диагностики хронической болезни почек

## ИАПФ и нефропротекция

В пионерских исследованиях С.Е. Mogensen [24] и Н.Н. Parving et al. [25] было продемонстрировано, что антигипертензивная терапия замедляет снижение функции почек у больных АГ с диабетической нефропатией. Последующие исследования были сфокусированы на проведении сравнительного анализа эффективности различных антигипертензивных препаратов в отношении нефропротекции у пациентов с сахарным диабетом и не только. Результаты крупномасштабных клинических исследований подтвердили, что ИАПФ обладают преимуществом перед другими антигипертензивными препаратами в плане воздействия на скорость развития нефропатии [26, 27]. По данным двойных слепых сравнительных исследований, ИАПФ в большей степени влияли на экскрецию белка с мочой, чем другие антигипертензивные средства, хотя их антигипертензивный эффект был одинаковым [28].

Примечательно, что нефропротективный эффект ИАПФ не зависит от их гипотензивного эффекта, а является самостоятельным специфическим действием, т. е. ингибиторы АПФ оказывают универсальное нефропротективное действие. Результаты ряда контролируемых исследований – REIN (The Ramipril Efficacy in Nephropathy), AIPRI (Angiotensin-converting enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency), RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the AP Antagonist Losartan) и др. – подтвердили, что ИАПФ и БРА действительно являются препаратами, которые могут реально замедлить скорость прогрессирования ХБП и снизить вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений [14].

Основные эффекты ингибиторов АПФ на функцию почек суммированы в **таблице 3**. Особого внимания среди ИАПФ заслуживает лизиноприл.

## Клиническая фармакология лизиноприла

Лизиноприл – лизиновый аналог эналаприловой кислоты (метаболит эналаприла). Гидрофильный препарат лизиноприл:

- не подвергается метаболизму в организме больного;
- циркулирует в крови в форме, не связанной с белками плазмы;
- подвергается элиминации через почки в неизменном виде.

Концентрацию препарата в плазме крови определяет величина принятой дозы, а также скорость абсорбции и скорость экскреции через почки [29]. Лизиноприл, представляя собой активное вещество, не требующее биотрансформации в печени, является препаратом выбора для больных с патологией печени (что нередко встречается и при метаболическом синдроме) и не требует коррекции дозы; полностью выводится почками в неизменном виде. Он в незначительной степени (5-10%) связывается с белками плазмы, что не позволяет меняться его фармакодинамике при гипопротеинемии, при совместном назначении с препаратами, способными вытеснять другие лекарственные средства из связи с плазменными белками (например, амиодарон) [30]. Биодоступность лизиноприла после приема внутрь составляет в среднем 25-50%. Прием пищи не влияет на биодоступность препарата. При почечной недостаточности элиминация лизиноприла замедляется, и требуется назначение более низких начальных доз препарата.

**Антигипертензивный эффект** начинает проявляться через 1-3 ч после приема внутрь; пик действия (максимальная концентрация препарата в крови) – через 6 ч; период полувыведения – 12-13 ч; продолжительность действия – 24 ч. Препарат принимается 1 раз в

Таблица 3. Влияние ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на функцию почек [19]

Вазодилатация выносящих артериол и снижение внутривенечкового давления
Увеличение скорости клубочковой фильтрации
Торможение пролиферации и гипертрофии мезангиальных, эпителиальных клеток почечных канальцев и фибробластов
Уменьшение синтеза компонентов мезангиального матрикса
Снижение проницаемости клубочкового фильтра и протеинурии
Увеличение площади поверхности фильтрации
Торможение миграции макрофагов, синтеза медиаторов воспаления
Уменьшение продукции факторов роста
Вазодилатация <i>vasa recta</i> и увеличение кровотока в мозговом слое почек
Уменьшение повреждения проксимальных канальцев
Усиление диуреза и натрийуреза и снижение калийуреза
Снижение образования эндотелина, трансформирующего фактора роста $\beta$

сутки, что обеспечивает большую приверженность к лечению АГ [31]. Показатели фармакокинетики после приема лизиноприла у больных циррозом печени и лиц без патологии печени достоверно не различаются. Таким образом, цирроз печени не влияет на фармакокинетические параметры лизиноприла [32]. Лизиноприл вызывает дилатацию артериол и вен, что сопровождается снижением систолического и диастолического АД на 15% вследствие снижения общего периферического сопротивления сосудов и притока крови к сердцу (венозное депонирование крови) [18].

Антигипертензивная эффективность лизиноприла доказана у пациентов с разными видами патологии, в том числе с метаболическими факторами риска. Так, в исследовании TROPHY (Trial of Preventing Hypertension) [33] проведено сравнение антигипертензивной эффективности монотерапии лизиноприлом и гидрохлортиазидом с применением суточного мониторирования АД у 124 пациентов с АГ и избыточной массой тела. Лизиноприл назначался в дозе 10-40 мг в сутки, гидрохлортиазид – 12,5-50,0 мг в сутки. Продолжительность исследования составила 12 недель. Установлено, что терапия лизиноприлом позволила достичь снижения диастолического АД < 90 мм рт. ст. примерно у 60% пациентов, в то время как в группе гидрохлортиазидов – только у 43%; при этом доза лизиноприла 10 мг была эффективна более чем у половины пациентов. При разделении больных на группы по типу циркадного ритма колебаний АД оказалось, что нон-дипперы (больные со степенью ночного снижения АД < 10%) одинаково отвечают на терапию обоими препаратами, а у дипперов (больные со степенью ночного снижения АД 10-20%) лечение лизиноприлом было более эффективным [34].

В исследовании STOP-2 терапия лизиноприлом эффективно снижала АД, а его антигипертензивная эффективность не уступала таковой у  $\beta$ -адреноблокаторов и диуретиков, что служит аргументом в пользу его применения при АГ. **Кардиопротективное действие** лизиноприла проявляется в обратном развитии гипертрофии левого желудочка и уменьшении массы миокарда левого желудочка. В исследовании SAMPLE (Study on Ambulatory Monitoring of blood Pressure and Lisinopril Evaluation)

[35], включавшем 206 пациентов АГ с гипертрофией левого желудочка, рандомизированных для получения лизиноприла в дозе 20 мг/сутки, при необходимости – в комбинации с гидрохлортиазидом в дозе 12,5-25,0 мг/сутки в течение года. Установлено, что лизиноприл не только достоверно снижал АД (по данным офисного измерения и суточного мониторирования), но и вызывал обратное развитие гипертрофии миокарда левого желудочка.

Рассматривая вопросы, связанные с терапией АГ, нельзя не отметить такие грозные сердечно-сосудистые осложнения АГ, как инфаркт миокарда и хроническая сердечная недостаточность. Положительная роль ингибиторов АПФ в терапии инфаркта миокарда и хронической сердечной недостаточности, а также в снижении смертности у таких групп пациентов, доказана. Так, в исследовании GISSI-3 (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto 3) [36] смертность в группе больных с инфарктом миокарда, получавших лизиноприл, достоверно снизилась на 12%. Лизиноприл при лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью по риску достижения комбинированного показателя (все случаи повторной госпитализации в стационар и смертность) не отличается от других ИАПФ (эналаприл, рамиприл и др.). В исследовании ATLAS (Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival) [37] была доказана существенная эффективность лизиноприла у больных с хронической сердечной недостаточностью по комбинированному показателю. Снижение риска смерти на 12% выявлено у пациентов, получавших лизиноприл в высокой дозе; на 24% снизился риск госпитализации вследствие хронической сердечной недостаточности.

Продemonстрировано, что лизиноприл предупреждает развитие сахарного диабета. В исследовании ALLHAT (Antihypertensive and Lipid Lowering to prevent Heart Attack Trial) [38] на фоне приема лизиноприла число новых случаев сахарного диабета было достоверно ниже, чем на фоне приема хлорталидона. В группе хлорталидона ( $n = 9733$ ) возникли 302 новых случая сахарного диабета, в то время как в группе лизиноприла сахарный диабет возник лишь у 119 пациентов из 5840 (отношение рисков 0,66; доверительный интервал -0,53-0,81). Это же исследование

показало, что у больных, принимавших лизиноприл, регистрировался более низкий уровень глюкозы, что можно объяснить снижением инсулинорезистентности под влиянием лизиноприла.

Лизиноприл оказывает такое же влияние на функцию почек как и другие ингибиторы ИАПФ. Лизиноприл способствует уменьшению степени альбуминурии, снижению почечно-сосудистого сопротивления. При этом почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации увеличиваются. Важно отметить, что указанные положительные эффекты сохраняются у больных сахарным диабетом 1 и 2-го типов, у которых экскреция альбуминов с мочой уменьшается в среднем на 35-60%. Наличие **нефропротективного действия** существует независимо от антигипертензивного эффекта. Кроме того, лизиноприл повышает чувствительность тканей к инсулину, что делает его препаратом выбора для лечения АГ у больных сахарным диабетом.

Эффективность лизиноприла при диабетической нефропатии также доказана в ряде клинических исследований. Так, в многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании EUCLID (Eurodiab Controlled trial of Lisinopril in Insulin-dependent Diabetes) [39] с участием 530 нормотоников, страдающих сахарным диабетом 1-го типа, с нормоальбуминурией или микроальбуминурией, было показано, что лечение лизиноприлом способствует достоверному снижению через 2 года экскреции альбумина с мочой на 46% в группе с микроальбуминурией и на 13% – в группе с нормоальбуминурией. Антипротеинурический эффект лечения лизиноприлом был отчетливо выражен и достоверно не изменялся в ходе исследования, несмотря на исходно нормальный уровень АД. Таким образом, отмечена способность лизиноприла замедлять как развитие, так и прогрессирование начальной стадии диабетической нефропатии. При этом наибольший нефропротективный эффект проявлялся именно на стадии микроальбуминурии. В исследовании BRILLIANT (Blood Pressure Renal Effects, Insulin control, Lipids, Lisinopril and Nifedipine Trial) лизиноприл достоверно уменьшал экскрецию альбуминов с мочой на 40% у больных сахарным диабетом 2-го типа.

Следует отметить, что в исследовании EUCLID было проанализировано влияние I/D-полиморфизма гена, кодирующего АПФ, на течение диабетической нефропатии и выраженность антимикроальбуминурического эффекта лизиноприла [40]. Носители II варианта гена АПФ продемонстрировали максимальный темп нарастания соотношения альбумин/креатинин мочи в ситуации, когда они не получали ИАПФ, но лизиноприл обуславливал у них максимальное снижение мочевой экскреции альбумина. Тем не менее, способность лизиноприла уменьшать альбуминурию при сахарном диабете сохраняется независимо от комбинации генов, кодирующих компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Лизиноприл позволяет улучшить у больных сахарным диабетом адаптацию к факторам, способствующим нарастанию экскреции альбумина с мочой, в частности, к физической нагрузке.

В настоящее время на рынке Украины есть качественные генерики лизиноприла, которые позволяют уменьшить траты пациентов на лечение. В частности, хорошо зарекомендовал себя новый генерик лизиноприла Витоприл, выпускаемый компанией «STADA» (Германия). Эффективность этого препарата была подтверждена в исследованиях, проводимых в профильных высококвалифицированных медицинских учреждениях.

Антигипертензивная эффективность Витоприла изучалась в отделении симптоматических гипертензий ННЦ «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско». Лечение Витоприлом в виде моно- или комбинированной терапии с гидрохлортиазидом на протяжении двух месяцев приводило к достоверному снижению уровней офисного САД/ДАД с  $164,4 \pm 1,2/100,5 \pm 0,9$  до  $133,7 \pm 1,1/82,3 \pm 1,0$  мм рт. ст. Целевой уровень АД был достигнут у 85,2% пациентов. На фоне лечения Витоприлом наблюдалось достоверное снижение среднесуточного, дневного, ночного САД/ДАД. Целевой уровень среднесуточного АД ( $< 120/80$  мм рт. ст.) был достигнут у 63% пациентов. Витоприл также обеспечивал достоверное снижение величины и скорости утреннего подъема САД и ЧСС. На фоне приема препарата побочные реакции возникали с низкой частотой (Г.Д. Радченко, Ю.М. Сіренко, 2009).

В другом исследовании, проводимом в Днепропетровской государственной медицинской академии, Витоприл изучался у пациентов с эссенциальной АГ 1-й и 2-й степени. В конце периода наблюдения (через 3 месяца) отмечалась тенденция к снижению индекса массы миокарда левого желудочка (Г.В. Дзяк и соавт., 2009).

### Подходы к нефропротекции при АГ

Из гипотензивных препаратов для снижения микро- и макроальбуминурии наиболее эффективны и показаны те, которые блокируют ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Для достижения целевых значений АД больным АГ обычно требуется комбинированная гипотензивная терапия. В соответствии с Рекомендациями Европейского общества кардиологов (ESC/ESH) комбинация обязательно должна включать препарат, блокирующий ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. В субанализе исследования ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular events through COMbination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) показано, что комбинация ИАПФ с антагонистами кальция лучше предотвращает удвоение концентрации креатинина сыворотки крови и развитие конечной стадии поражения почек, чем комбинация ИАПФ с тиазидными диуретиками, но менее эффективна в предотвращении развития протеинурии. Комбинация двух препаратов, ингибирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, несмотря на значительную эффективность в отношении уменьшения протеинурии, из-за высокой вероятности развития побочных эффектов не рекомендуется. При наличии хронической болезни почек больным АГ не рекомендуются антагонисты альдостерона, особенно в сочетании с другими препаратами.

ми, блокирующими ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, из-за повышения риска ухудшения почечной функции и гиперкалиемии [20].

Таким образом, у больных АГ крайне важно раннее выявление поражения органов-мишеней, включая поражение почек с целью проведения лечебных мероприятий, направленных на профилактику гипертонической нефропатии. В арсенале антигипертензивных лекарственных средств имеется безусловно эффективный, достаточно безопасный ИАПФ с хорошим органопротективным эффектом – лизиноприл. Значительная доказательная база служит основанием для широкого применения этого лекарственного средства у пациентов с АГ.

Среди генерических препаратов лизиноприла особого внимания заслуживает препарат Витоприл («STADA», Германия), для которого получена доказательная база его клинической эффективности. Препарат Витоприл целесообразно рекомендовать для широкого назначения, где лизиноприл может дополнить эффективную современную стратегию нефропротекции и сделать схемы лечения финансово доступными широкому кругу пациентов.

#### Литература

- World Health Organization. A global brief on hypertension: silent killer, global public health crisis. World Health Day 2013. Report, 1-39. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2013.
- Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K. et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data // *Lancet* 2005. – Vol. 365. – P. 217-223.
- Zhang Q.L., Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review. *BMC Public Health*. 2008. doi:10.1186/1471-2458-8-117.
- Шеметова В.Г. Хроническая болезнь почек у больных артериальной гипертензией: частота, факторы риска развития, клинко-прогностическое значение: автореф. дис.... к.мед.н. – Иркутск, 2012. – 24 с.
- Шатикова С.А. Функциональные нарушения почек у больных гипертонической болезнью: Диссертационная работа на соискание ученой степени к.мед.н. – Москва, 2005. – 141 с.
- Perry H.M., Miller J.P., Fornoff J.R. Early predictors of 15-year end-stage renal disease in hypertensive patients // *Hypertension*. – 1995. – Vol. 25. – P. 587-594.
- Ruggenenti P., Porrini E.L., Gaspari F. et al. Glomerular hyperfiltration and renal disease progression in type 2 diabetes // *Diabetes Care*. – 2012. – Vol. 35. – № 10. – P. 2061-2068.
- Мухин Н.А., Козловская Л.В., Фомин В.В., Милованов Ю.С. Исследование MDRD: значение для клинической нефрологии // *Клиническая нефрология*. – 2013. – № 4. – С. 4-7.
- Consortium Chronic Kidney Disease Prognosis, Matsushita K., van der Velde M., Astor B.C., Woodward M., Levey A.S. et al. Association of cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. – 2010. 375 (9731). – 2073-81. doi:10.1016/S0140-6736(10)60674-5.
- Моисеев В.С., Мухин Н.А., Кобалава Ж.Д. и др. Основные положения проекта рекомендаций Всероссийского научного общества нефрологов России по оценке функционального состояния почек у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями или с повышенным риском их развития // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2008. – № 4. – С. 8-20.
- Calvino J., Calvo C., Romero R. et al. Atherosclerosis profile and microalbuminuria in essential hypertension. // *Am J Kidney Dis*. – 1999. – V. 34. – №. 6. – P. 996-1001.
- Moore M, Eggers P. Minorities have the highest incidence of end stage kidney disease in the U.S. // *J Hypertens*. – 1993. – V. 21. – P. 591.
- United States Renal Data System (USRDS). 2000 Annual Data Report.
- Смирнов А.В., Шилов Е.М., Бобкова И.Н. и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные положения, определение, диагностика, скрининг, подходы к профилактике и лечению. Материалы Национальной конференции по организации нефрологической помощи в РФ, 2011.
- Моисеев В.С., Мухин Н.А., Кобалава Ж.Д. и др. Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2008. – № 7 (6).
- Преображенский Д. В., Маревич А. В., Романова И. Е. и др. Микроальбуминурия: диагностическое и прогностическое значение (часть вторая) // *Российский кардиологический журнал*. – 2000. – 4. – С. 78-85.
- Brantsma A.H., Bakker S.J., Hillege H.L. et al. Urinary albumin excretion and its relation with C-reactive protein and the metabolic syndrome in the prediction of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. – 2005. – 28 (10). – P. 2525-2530.
- Шилов А.М., Осия А.О. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (лизигамма) в практике лечения сердечно-сосудистых заболеваний // *Лечебное дело*. – 2014. – № 1. – С. 101-110.
- Резник Е.В., Сторожаков Г.И. Нефропротекция у больных артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью // *Consilium Medicum*. – 2013 – № 10.
- Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *UKPDS 38*. – *Br Med J*. – 1998. – 317. – P. 705-13.
- K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. – 2002. – 39 (2 Suppl. 1). – S1-266.
- Butler J., Forman D.E., Abraham W.T. et al. Relationship between heart failure treatment and development of worsening renal function among hospitalized patients. *Am Heart J*. – 2004. – 147 (2). – P. 331-8.
- Mogensen C.E. Diabetes and hypertension. – *Lancet*. – 1979. – 1. – P. 388-389.
- Parving H.H. et al. Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy. – *Lancet*. – 1983. – 1. – P. 1175-1179.
- Mogensen C.E. Renoprotective role of ACE inhibitors in diabetic nephropathy // *Br Heart J*. – 1994. – № 72 (suppl.). – P. 38-45.
- Viberti G.C., Mogensen C.E., Passa P. et al. St. Vincent declaration, 1994: guidelines for prevention of diabetic renal failure. In: *The kidney and hypertension in diabetes mellitus* / Ed. By C.E. Mogensen, 1994.
- Моисеев В.С. Ингибиторы АПФ и нефропатия // *Клин. фармакол. и тер.* – 1997. – № 6 (4). – С. 67-69.
- Лазебник Л.Б., Комиссаренко И.А., Михеева О.М., Давыдова С.С. Лечение артериальной гипертензии у больных с патологией печени // *Фарматека*. – 2013. – № 13.
- Беловол А.Н., Князькова И.И. Лечение артериальной гипертензии: от клинических испытаний к врачебной практике // *Ліки України*. – 2010. – № 2. – С.51-56
- Беловол А.Н., Князькова И.И., Цыганков А.И., Рожлапа Л.О., Толкачева И.А., Плиева И.Ю., Пархоменко Т.Н. Влияние лизиноприла на морфофункциональное состояние левого желудочка и качество жизни // *Мистецтво лікування*. – 2012. – №2/3 (88/89). – С.55-60.
- Комиссаренко И.А., Лазебник Л.Б., Михеева О.М. Особенности метаболизма гипотензивных препаратов у больных с патологией органов пищеварения // *Кардиоваскул. тер. и проф.* – 2009. – № 8 (6). Прил. 1. – С. 239.
- Reisin E. et al. // *Hypertension*. 1997. – Vol. 30. – P. 140.
- Anichkov D.A., Shostak N.A., Schastnaya O.V. Comparison of rilmenidine and lisinopril on ambulatory blood pressure and plasma lipid and glucose levels in hypertensive women with metabolic syndrome // *Curr Med Res Opin*. – 2005. – Vol. 21 (1). – P. 113-119.
- Mancia G., Zanchetti A., Agabiti-Rosei E. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy // *Circulation*. – 1997. – Vol. 95. – P. 1464-1470.
- Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction // *Lancet*. – 1994. – Vol. 343. – P. 1115-1122.
- Packer M., Poole-Wilson P.A., Armstrong P.W. et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group // *Circulation*. – 1999. – Vol. 100. – P. 2312-2318.
- The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. 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.
- Chaturvedi N., Stevenson J., Fuller J.H., Rottiers R., Ferriss B. Randomised placebo controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. The EUCLID Study Group. – *Lancet*. – 1997. – 349. – P. 1787-1792.
- Шестакова М.В., Викулова О.К. Клиническая эффективность лизиноприла при диабетической нефропатии // *PMЖ*. – 2005. – № 28. – С. 1952-1955.
- Радченко Г.Д., Сіренко Юрій Миколайович. Досвід застосування ВІТОПРИЛУ у пацієнтів з м'якою та помірною артеріальною гіпертензією (результати двомісячного спостереження) // *Укр. мед. часопис*. – 2009. – № 2 (70).
- Дзюк Г.В., Ханюков А.А., Люлька Ю.П., Писаревская О.В. Актуальные вопросы антигипертензивной терапии. Рациональный выбор препаратов: ингибиторы АПФ, диуретики, комбинированные препараты // *Укр. мед. часопис*. – 2009. – №1 (69).

