

# Механизмы нефросклероза; фармакологическая ингибция внутрипочечной ренин-ангиотензиновой системы как основа нефропротективной стратегии при хронических заболеваниях нативных почек и почечного трансплантата (Обзор литературы)

**Н.А. Томилина, А.Р. Багдасарян**  
**НИИ трансплантологии и искусственных органов МЗ РФ,**  
**кафедра нефрологии Московского государственного**  
**медико-стоматологического университета МЗ РФ, Москва**

## Mechanisms of nephrosclerosis; pharmacological inhibition of renal RAS as a basis of nephroprotective strategy in chronic kidney disease of native and allograft (References revue)

**N.A. Tomilina, A.R. Bagdasaryan**

*Ключевые слова: ингибиторы АПФ, нефропротекция, нативные почки и трансплантат.*

Вопрос о механизмах прогрессирования хронических заболеваний почек является одним из центральных в современной нефрологии. На протяжении последних двух с половиной десятилетий его изучение ознаменовалось рядом открытий, которые позволили сформулировать современную концепцию патогенеза нефросклероза. Стало очевидным, в частности, что прогрессирование любых хронических заболеваний почек, независимо от их природы, определяется действием совокупности одних и тех же клеточных и молекулярных механизмов, которые с биологической точки зрения представляют собой комплекс процессов, направленных на репарацию тканей организма в ответ на их повреждение [101, 102].

Открытию и изучению этих механизмов предшествовали исследования, в которых было доказано значение уменьшения массы действующих нефронов (МДН) в инициации нефросклероза. В основе этого направления исследований лежала гипотеза В.М. Brenner и соавт. (1972–2001 гг.), согласно которой уменьшение массы почечной паренхимы само по себе ведет к адаптивным, как полагали авторы, структурным и функциональным изменениям оставшихся функционирующих нефронов с исходом в прогрессирующей гломеруло- и нефросклероз [27, 28, 62, 92]. Эта гипотеза, в свою очередь, была сформулирована после серии последовательных

экспериментов, направленных на изучение механизмов повреждения остаточной почки здоровых животных после выполнения им субтотальной нефрэктомии. Неизбежность развития гломерулосклероза в такой почке была продемонстрирована ранее рядом исследователей, и морфологические этапы его формирования описаны в 1975 г. Shimamura a. Morrison. В.М. Brenner и его коллеги установили, что этим морфологические изменения ассоциированы с нарушениями ауторегуляции внутрипочечной гемодинамики. Последние проявляются, в частности, снижением сопротивления преимущественно в афферентной артериоле, что приводит к возрастанию интрагломерулярного капиллярного плазмотока (гиперперфузия) и повышению внутри клубочкового гидравлического давления с увеличением скорости клубочковой фильтрации в каждом функционирующем нефроне (гиперфильтрация). Оказалось, что степень этих интрагломерулярных гемодинамических сдвигов коррелирует со степенью утраты почечной ткани. Так, если после удаления 50% МДН клубочковая фильтрация в действующих нефронах возрастает на 40–50%, то после удаления более 70% почечной ткани она возрастает более чем в два раза [27, 28, 62].

Согласно гипотезе В.М. Brenner адаптационные гемодинамические сдвиги влекут за собой цепь взаимосвязанных изменений, таких как напряжение и

---

**Адрес для переписки:** 123182, г. Москва, Пехотная ул., д. 3, корп. 3. ГКБ № 52, отделение нефрологии  
**Телефон:** 196-19-51. Томилина Наталья Аркадьевна  
**E-mail:** natomil@online.ru

натяжение стенки капилляров клубочка, нарушение ее целостности и проницаемости, формирование микротромбов и микроаневризм. Этому сопутствуют дисфункция эндотелия, повреждение гломерулярного эпителия, оголение базальной мембраны. Как следствие, возникает транссудация макромолекул, выход которых в мезангий и полость капсулы Боумена–Шумлянского приводит к перегрузке и дисфункции соответственно мезангиальных клеток и канальцевого эпителия с повышенной выработкой цитокинов и факторов роста, что, в конечном счете, завершается формированием гломерулосклероза и тубуло-интерстициального фиброза [92].

Дальнейшее изучение этого вопроса показало, что не столько гиперперфузия с повышением внутриклубочкового давления и гиперфилтрацией, сколько именно повышенная продукция цитокинов и факторов роста, стимулирующих гипертрофию клубочков, играет ключевую роль в формировании гломерулосклероза. Особый интерес в этом отношении представляют работы А. Fogo с коллегами [45, 46, 47, 48, 49, 128, 129]. В своих исследованиях авторы использовали две разные экспериментальные модели хронической почечной недостаточности (ХПН). В первой из них значительное повышение внутриклубочкового давления и гиперфилтрация достигались пересадкой одного мочеточника в брюшную полость, притом, что удалялась часть контрлатеральной почки. Вторая модель представляла собой субтотальную нефрэктомия. В обеих моделях достигались сопоставимое повышение давления в клубочках и гиперфилтрация, однако гломерулосклероз развивался только в модели с удалением 5/6 почечной паренхимы. Интересно, что гломерулосклероз при этом был ассоциирован со значимой гипертрофией клубочка. В то же время в первой модели при той же степени интрагломерулярной гипертонии он был минимальным, причем в этих случаях ему сопутствовала и лишь минимальная гипертрофия клубочков. Таким образом, была установлена связь между увеличением размеров клубочка и его склерозом.

Эта связь была подтверждена далее при заболеваниях почек у человека. А. Fogo и соавт. специально сопоставили размеры клубочков почек в нефробиоптатах, полученных у детей с идиопатическим нефротическим синдромом, обусловленным болезнью минимальных изменений и фокальным сегментарным гломерулосклерозом (ФСГС). Оказалось, что для ФСГС, в отличие от болезни минимальных изменений, характерно увеличение размеров клубочков. Сходные особенности авторы обнаружили и у взрослых, у которых гломерулосклероз также закономерно ассоциировался с увеличением размеров клубочка [46, 47, 49].

Связь между гипертрофией клубочка и его склерозированием А. Fogo отметила также и при других поражениях почек, возникающих в частности при сахарном диабете или гипоксии. Совокупность полученных данных позволила автору высказать мысль, что увеличение размера клубочка является признаком действия факторов роста, стимулирующих его гипертрофию и повышенное накопление в нем внеклеточного матрикса, который и является субстратом гломерулосклероза [47, 49]. А. Fogo предполагает, что стимулы, которые содействуют росту клубочков и гломерулосклерозу включают: 1) потерю массы почки; 2) высокую протеинурию или

большое потребление поваренной соли; 3) действие ряда медиаторов и гормонов, таких как гормон роста, инсулино-подобный фактор роста, андрогены, глюкокортикоиды и вазоактивные молекулы (ангиотензин II, эндотелин) [45, 46, 47, 48, 49].

В качестве другого механизма стимуляции фиброзирующих факторов риска и цитокинов в современной литературе рассматривается гипоксия.

По мнению L.C. Fine с соавторами [44] вся цепь событий, возникающих при далеко зашедших поражениях почек, не может быть объяснена только гемодинамическими адаптационными сдвигами. В связи с этим, не отрицая значения адаптивных гемодинамических механизмов, они предлагают так называемую унифицирующую «гипоксическую» гипотезу, согласно которой основным фактором, определяющим процессы фиброгенеза в почке, является хроническая гипоксия. По мнению авторов этой гипотезы, гибели части почечной паренхимы неизбежно сопутствует ишемия, возникающая в связи с запустением и атрофией канальцев и перитубулярного капиллярного русла. Она непосредственно стимулирует фиброгенез как в интерстиции, так и в клубочках, и эти процессы действуют наряду с теми, которые связаны с гиперперфузией и гиперфилтрацией. Авторы полагают также, что характерное для уменьшения МДН повышение внутриклубочкового давления играет важную роль не только через инициацию гиперфилтрации, но и через его трансмиссию на эфферентные артериолы и далее на интерстиций, что ведет к дальнейшему повреждению и гибели оставшихся нефронов. Значение гипоксии в формировании нефросклероза L.C. Fine и соавторы подтверждают собственными данными, демонстрирующими стимуляцию под влиянием ишемии продукции профиброзирующих цитокинов и факторов роста в культуре клеток канальцевого эпителия и мезангиоцитов.

В настоящее время не вызывает сомнения, что независимо от первичных пусковых механизмов, повышенная продукция ряда медиаторов клеточного ответа, цитокинов и факторов роста, таких как трансформирующий фактор роста (TGF- $\beta$ 1), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), фактор роста фибробластов (FGF), инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF1) и ряда других лежит в основе формирования гломерулосклероза и тубуло-интерстициального фиброза [88, 89, 90, 124, 125].

В цепи событий, инициирующих и поддерживающих процессы нефросклероза, в настоящее время наиболее подробно изучена роль ангиотензина II (Ang II) [68, 69, 70, 119, 124, 125, 126, 127].

Ангиотензин II – основной эфektor ренин-ангиотензиновой системы (РАС) – продуцируется системно и локально в различных тканях, включая почки, сердце и стенки кровеносных сосудов. При этом следует специально подчеркнуть, что в почках представлены все компоненты РАС, включая ангиотензиноген (субстрат Ang II) и ферменты, вовлеченные в синтез и распад ангиотензина, так же, как и рецепторы к ангиотензину. Внутрипочечная концентрация Ang II в тысячи раз больше, чем уровень циркулирующего Ang II [69]. Свое действие Ang II оказывает через рецепторы AT1 и AT2. Активация AT1 рецепторов приводит к вазоконстрикции, стимуляции роста и активации фибробластов и

миоцитов. Через AT<sub>2</sub> рецепторы Ang II вызывает вазодилатацию и антипролиферативный ответ, а также увеличение апоптоза. Большинство из повреждающих эффектов Ang II опосредовано через AT<sub>1</sub> рецепторы.

Известно, что при заболеваниях почек и ХПН усиливается внутрипочечная продукция Ang II. К настоящему времени установлено также, что наряду с давно известным действием Ang II на почечную гемодинамику, он индуцирует и другие эффекты, непосредственно связанные с формированием нефросклероза [70, 71, 119, 124, 125, 126, 127].

Гемодинамический эффект ангиотензина II через действие на сосудистый тонус, и в частности, модуляцию тонуса приносящей и выносящей артериол способствует поддержанию клубочковой фильтрации в нефроне, а при уменьшении МДН – развитию внутриклубочковой гипертензии и гиперфильтрации. С другой стороны, негемодинамические эффекты обеспечивают действие Ang II как мощного индуктора факторов роста. Так, в последние годы было показано, что он играет важную роль в пролиферации гладкомышечных клеток сосудов и мезангиальных клеток почечных клубочков [126], индуцирует синтез гладкомышечными клетками сосудов профиброзирующих факторов роста, таких как TGF- $\beta$ 1, PDGF, FGF, а также активирует TGF- $\beta$ 1, переводя его из латентной формы в активную. Индуцируя синтез остеопонтина, Ang II способствует также развитию тубулоинтерстициального фиброза, пролиферации мезангия и фиброзированию клубочков.

Из других эффектов Ang II важное значение имеет стимуляция им оксидативного стресса, потенцирующего вазоконстрикторную роль пептидов, в связи с увеличением катаболизма оксида азота (NO). Поколение реактивных видов Ang II может развивать атерогенез различными механизмами, включая окисление липопротеинов низкой плотности. Кроме того, оксидативный стресс, частично запущенный Ang II, усиливает экспрессию молекул адгезии, хемоаттрактантных соединений и цитокинов [70, 124, 126].

Центральную роль в усиленной внутрипочечной продукции Ang II и в его фиброзирующих эффектах играет нуклеарный фактор транскрипции kB (NF-kB), регулирующий транскрипцию многочисленных генов во многих тканях, в том числе в почках. NF-kB локализуется в клеточной цитоплазме, где содержится в неактивной форме (IkB). Активированная форма NF-kB состоит из двух белков, которые являются членами семейства NF-kB, и могут прямо или опосредованно способствовать фиброзу. В частности, предполагается, что активация NF-kB является причинным фактором в экспрессии актлина альфа-гладкомышечными клетками при развитии фиброза почки. [70].

Показано, что активация NF-kB стимулирует ген ангиотензиногена, обеспечивая тем самым продукцию субстрата Ang II. С другой стороны, образованный в печени и почках Ang II сам активирует NF-kB, который, в свою очередь, в соответствии с только что указанным механизмом поддерживает дальнейшую продукцию Ang II. Таким образом, существует аутосекреторный замкнутый круг, обеспечивающий усиленную продукцию Ang II. Помимо Ang II, NF-kB активируется также фактором некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), продукция которого, с другой стороны, также индуцируется NF-kB.

Это означает существование второго замкнутого круга: NF-kB индуцирует продукцию TNF- $\alpha$ , который, в свою очередь, активирует NF-kB.

NF-kB, с одной стороны, приводит к фиброзу через стимуляцию пролиферации фибробластов (непосредственную или опосредованную через факторы роста) и их дифференциации в миофибробласты. С другой стороны, активация NF-kB стимулирует продукцию хемоаттрактантов и белков адгезии клетками канальцев, что вызывает воспалительный ответ с моноцитарной и макрофагальной инфильтрацией интерстиция. Клетки канальцев продуцируют также профибротические цитокины, что ведет к усилению продукции внеклеточного матрикса всеми типами клеток. Конечным результатом перечисленных процессов является фиброз тубуло-интерстиция и прогрессирование заболевания почек.

Наряду с Ang II, в далеко зашедшей стадии хронического заболевания почек активируются и другие вазоактивные соединения (эндотелин-1, тромбоксан A<sub>2</sub>, простагландины). В последние годы внимание исследователей привлечено к эндотелину-1 и оксиду азота (NO). Показано, что эндотелин-1 приводит к выраженной вазоконстрикции почечных сосудов, способствуя снижению почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации и приводя к ишемическому повреждению почек. Кроме того, в настоящее время он рассматривается как фактор роста, который способствует усилению продукции матрикса клетками мезангия, эпителием и фибробластами, что ведет к развитию гломерулосклероза [41]. Однако в целом роль эндотелина 1, как и тромбксана A<sub>2</sub>, и простагландинов в патофизиологическом процессе развития и прогрессирования почечной недостаточности пока изучена недостаточно.

В настоящее время не вызывает сомнения, что фиброз – это патологический процесс, приводящий к дисфункции и недостаточности органа. Его биологическая причина – дисбаланс между чрезмерным накоплением внеклеточного матрикса и недостаточной его деградацией.

Накопление внеклеточного матрикса связано с продукцией уже упомянутых выше профибротических цитокинов, среди которых важнейшую роль в последние годы придают TGF- $\beta$ 1 [26, 35, 39, 61, 63, 64, 70, 97, 114]. Продуктируемый под влиянием NF-kB и Ang II, TGF- $\beta$ 1 рассматривается как мощный фиброгенный фактор, усиливающий синтез и подавляющий разрушение почечного соединительно-тканного матрикса. Установлено, что он прямо стимулирует синтез большинства молекул матрикса, в том числе фибронектина, коллагена 3 и 4 типов, протеогликанов. Одновременно он блокирует деградацию матрикса, тормозя синтез протеаз и способствуя выработке их ингибиторов, в частности, он индуцирует продукцию ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1). Продукция TGF- $\beta$ 1 является также ключевым моментом в регуляции Ang II-индуцированной гипертрофии гладкомышечных клеток. Кроме того, TGF- $\beta$ 1 модулирует экспрессию интегриновых рецепторов, изменяя их соотношение на клеточной поверхности и способствуя адгезии клеток к матриксу [25, 121, 126, 128].

Заключая изложенные выше данные, следует под-

черкнуть, что результаты многочисленных и разнообразных по методическим подходам исследований, выполненных как на уровне целостного организма, так и на органном, клеточном и молекулярном уровнях, с очевидностью доказывают ключевую роль Ang II в инициации и прогрессировании нефросклероза. Именно эти представления явились отправной точкой для разработки современной стратегии нефропротекции, основанной на фармакологическом ингибировании внутрипочечной PАС, эффективность которой многократно доказана как экспериментально, так и клинически [7, 8, 12, 15, 22, 28, 72–75, 77, 78, 98, 119 и др.].

Наиболее ранние основополагающие исследования по этому поводу убедительно показали, что ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) эналаприл способствует торможению экспериментального гломерулосклероза после субтотальной нефрэктомии, и этот эффект сопряжен с нормализацией внутривенной гемодинамики [19, 20, 21]. Позднее на той же экспериментальной модели субтотальной нефрэктомии A. Fogo [47, 49] выявила связь между торможением гломерулосклероза и дозой иАПФ. В частности, она показала, что максимальный ренопротективный эффект иАПФ обеспечивается дозами, в 4 раза превышающими гипотензивные. Таким же эффектом обладали блокаторы рецепторов к Ang II (БРА). По мнению автора, полученные данные могли быть объяснены тем, что высокие дозы иАПФ устраняли не только гемодинамический эффект Ang II, но и его действие на синтез внеклеточного матрикса. С целью уточнения этого вопроса автор изучила изменения гломерулярной экспрессии PAI-1 под влиянием иАПФ и БРА. Оказалось, что экспрессия PAI-1 в клубочках почек тесно коррелировала как со степенью гломерулосклероза, так и с ренопротективным эффектом иАПФ или БРА. В частности у животных, у которых применение БРА не приводило к регрессии гломерулосклероза, она оставалась выраженной. В то же время в случаях, когда блокада рецепторов к Ang II способствовала регрессированию гломерулосклероза, экспрессия PAI-1 фактически отсутствовала. По мнению A. Fogo подавление экспрессии PAI-1 является определяющим в нефропротективном эффекте иАПФ и БРА.

Экспериментальные данные, демонстрирующие несомненный ренопротективный эффект иАПФ и БРА подтверждаются и результатами многочисленных клинических исследований. Первые из них были получены у больных с диабетической нефропатией при сахарном диабете I типа. Они показали, что в таких случаях иАПФ значительно замедляют скорость снижения клубочковой фильтрации, причем этот эффект сопряжен со снижением альбуминурии [10, 19, 74, 75, 94, 95]. Сходные данные были получены в дальнейшем и при сахарном диабете II типа [15, 16, 123].

В отечественной литературе первые публикации о действии иАПФ при хронических заболеваниях почек относятся к началу 90-х годов [2, 3, 4, 5, 6, 7, 10]. Среди этих публикаций следует отметить особенно исследование И.М. Кутыриной с соавторами [3], которые проследили влияние иАПФ на скорость прогрессирования почечной недостаточности у 26 больных с хроническим гломерулонефритом (ХГН). Исследование было проведено таким образом, что в течение всего периода наблюдения с помощью гипотензивной терапии под-

держивался нормальный уровень АД, что позволяло судить о прямом, а не опосредованном через нормализацию АД нефропротективном действии иАПФ. За 44 месяца наблюдения в опытной группе авторы отметили удвоение уровня креатинина в плазме крови только у 5 из 26 больных, в то время как в контрольной группе оно наблюдалось в 2 раза чаще – у 10 из 26 больных.

Наиболее убедительные данные о нефропротективном эффекте фармакологическом ингибировании PАС были получены в многоцентровых исследованиях [65, 77, 78, 82, 83, 103, 104, 105, 106, 107].

В одном из них, именуемом AIPRI (Angiotensin-converting enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency), было изучено действие иАПФ беназеприла при умеренной почечной недостаточности недиабетической природы. Было установлено, что лечение беназеприлом способствует удлинению додиализного периода ХПН в среднем на 4 года. В частности, к 3 годам от начала терапии терминальная ХПН была констатирована только у 31 из 300 больных основной группы, в то время как в контрольной группе к этому сроку она развилась у 57 из 283 пациентов. После 6 лет лечения почти половина пациентов контрольной группы (102 из 283) нуждалась в заместительной почечной терапии, тогда как в опытной группе таких больных было в полтора раза меньше (79 из 300) [78].

В другом исследовании, называемом сокращенно REIN (Ramipril Efficacy in Nephropathy), изучалось влияние другого иАПФ рамиприла, применявшегося также у больных с различной почечной патологией недиабетической природы. В группе пациентов, получавших рамиприл, было отмечено достоверное замедление темпа снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по сравнению с таковым в контрольной группе. Этот эффект ассоциировался со снижением экскреции белка, что было особенно заметно у пациентов с выраженной или нефротической протеинурией. Степень снижения протеинурии при этом оказалась обратно пропорциональной темпу снижения СКФ, а частота развития ХПН в группе больных с нефротической протеинурией, получавших рамиприл, была на 33% ниже, чем в контрольной группе. В этом исследовании было показано также, что уровень протеинурии является независимым предиктором удвоения концентрации креатинина сыроворотки и ХПН [109]. Позднее эффект рамиприла был описан также и у пациентов с протеинурией менее 3 г/сут. В таких случаях риск прогрессирования ХПН под влиянием рамиприла снижался в 2 раза по сравнению с таковым в контрольной группе [109, 110].

В последние годы внимание исследователей привлечено к нефропротективному эффекту БРА [18, 31–33, 37, 72, 86, 87, 91, 98, 100].

М. Ots с соавт. [93] на модели субтотальной нефрэктомии у крыс показала, что БРА лозартан тормозит прогрессирование гломерулосклероза в такой же степени, как и иАПФ эналаприл. Авторы пришли к заключению о том, что обе группы препаратов обладают сходным ренопротективным действием, степень которого тесно связана с контролем АГ. Им удалось установить также положительную корреляцию между уровнем АД и выраженностью гломерулосклероза.

Несколько раньше S. Klahr и J.J. Morrissey [68] на модели обструктивной нефропатии изучали влияние

БРА SC 51316 и иАПФ эналаприла на прогрессирование тубуло-интерстициального фиброза. Оба препарата в одинаковой мере препятствовали увеличению объема интерстиция, повышению экспрессии m-RNA TGF- $\beta$ , пролиферации фибробластов, экспрессии гладкомышечного актина- $\beta$  и активации факторов транскрипции NF- $\kappa$ B. В то же время, БРА, в отличие от эналаприла, не влиял на показатель моноцитарно-макрофагальной инфильтрации интерстиция. Более того, этот препарат, в отличие от иАПФ, повышал экспрессию белка кластерина, который участвует в межклеточных взаимодействиях, приводящих к повреждению тканей. Авторы полагают, что этот эффект БРА может быть связан с активацией рецепторов AT<sub>2</sub>. С другой стороны, по данным M. Fukagawa и M. Noda [50], другой БРА кандесартан (TCV-116), применявшийся у крыс после субтотальной нефрэктомии, превосходил действие иАПФ по способности тормозить развитие интерстициального фиброза и гломерулосклероза.

Клинические эффекты БРА и иАПФ были подробно изучены М.Ю. Швецовым с соавторами [12, 13, 14]. Авторы проследили их влияние на такие факторы прогрессирования ХПН как артериальная гипертония и протеинурия. Ингибиторы АПФ (эналаприл или рамиприл) либо блокаторы ангиотензиновых рецепторов I типа (лозартан и валсартан) применялись в течение 2 лет у 42 больных с ХПН в стадии начальной ХПН. При этом лозартан (50 мг/сут) получали 13 пациентов, валсартан (80–160 мг/сут) – 11, эналаприл (10–15 мг/сут) или рамиприл (5–7,5 мг/сут) – 18 пациентов. Авторы констатировали существенное снижение систолического и диастолического АД с его нормализацией у половины пациентов через 1 месяц терапии. К этому же времени выявлялась тенденция к снижению протеинурии. Через 3 месяца лечения экскреция белка снижалась достоверно, причем более отчетливый антипротеинурический эффект как при применении иАПФ, так и БРА выявлялся при исходно более высоком уровне протеинурии. Снижение последней не всегда коррелировало с антигипертензивным действием, но оба эффекта сопровождалась замедлением темпов прогрессирования ХПН.

Одним из наиболее доказательных исследований нефропротективной эффективности БРА является плацебо-контролируемое исследование, именуемое RENAAAL [сокращение от Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan], выполненное В.М. Brenner с соавт. [30]. Оно включало 1513 больных с диабетической нефропатией и умеренной почечной недостаточностью. В группе пациентов, получавших лозартан, отмечалось снижение суточной протеинурии на 32% по сравнению с таковой в контрольной группе. При использовании лозартана на 28% снижался также риск развития ХПН. Соответственно риск удвоения уровня креатинина плазмы уменьшался на 25%.

Изучению механизмов нефропротективного эффекта БРА посвящена работа О.К. Плиевой [8]. Автор показала, что препарат БРА диован, применявшийся в течение 3 месяцев в дозе 80–160 мг/сут у больных с хроническим гломерулонефритом, значительно снижал уровень в крови фактора Виллебранда (Ф VIII), а также экскрецию с мочой ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) и фибронектина.

В настоящее время большой интерес вызывает при-

менение комбинированной терапии иАПФ и БРА. [29, 34, 67, 71, 73, 80, 93, 111, 119].

М. Ots с соавторами [93] на модели субтотальной нефрэктомии у крыс сравнила эффективность монотерапии лозартаном или эналаприлом с результатами комбинированного использования этих препаратов. Авторы получили данные, демонстрирующие более выраженный эффект (снижение суточной протеинурии и торможение гломерулосклероза) при комбинированном лечении в сравнении с монотерапией. Сходные данные были получены также М.В. Tall и В. Brenner [119] на экспериментальных моделях с 50% удалением почечной паренхимы, а также нефрита Neumann. Авторы показали, что комбинация иАПФ и БРА обладает более сильным в сравнении с монотерапией ренопротективным действием. Эффект комбинированной терапии при этом даже превысил действие более высоких доз эналаприла. Этим данным, однако, противоречат результаты исследований S. Klahr с соавт. [69, 70, 71], согласно которым монотерапия иАПФ все же может быть более эффективной, чем их комбинация с БРА.

Таким образом, в настоящее время можно считать доказанным значимый ренопротективный эффект иАПФ и БРА при хронических заболеваниях почек, независимо от характера нефропатии. Более того, фармакологическая ингибиция PАС общепризнанна как «золотой стандарт» терапии, направленной на торможение прогрессирования хронических болезней почек в далеко зашедшей стадии [43, 51, 54, 57, 58 и др.]. Это представление, однако, относится к нефропротекции при поражениях собственных почек, тогда как вопрос о целесообразности и эффективности использования такого же подхода для удлинения срока функции пересаженной почки все еще остается предметом изучения и дискуссии. В частности, ряд авторов ставит под сомнение безопасность использования иАПФ и БРА при поражениях трансплантированной почки (ТП) в связи с опасением снижения ее кровотока и функции [52, 53, 113].

Тем не менее, специальные исследования по этому поводу не только продемонстрировали безопасность использования иАПФ и БРА у реципиентов аллогенной почки [24, 25, 38, 42, 79, 81, 116, 117], но и выявили антипротеинурический и антигипертензивный эффект этих препаратов [33, 52, 55, 56, 59, 81, 84, 85, 99, 113, 116, 117, 122]. Так, по данным D. Grekas с соавторами [53], комбинация иАПФ периндоприла и антагониста кальциевых каналов нифедипина при стабильной функции ТП более эффективна, чем гипотензивная монотерапия, хотя эти авторы и отметили такой неблагоприятный эффект периндоприла, как снижение эффективного почечного кровотока. С другой стороны, в ранних исследованиях O. Traindl с соавторами [122] не выявили каких-либо отрицательных эффектов иАПФ лизиноприла на эффективный почечный кровоток и СКФ при стабильной функции ТП. Нельзя исключить, что отличие их результатов от наблюдений предыдущей группы авторов связано с использованием ими малой дозы лизиноприла (2,5 мг в сутки), которая, тем не менее, способствовала снижению, хотя и нестойкому, как АД, так и протеинурии.

Позднее J. Calvino с соавторами [33] подтвердили значимое снижение протеинурии и нормализацию АД под

влиянием ингибции РАС лозартаном у реципиентов со стабильной функцией ТП. Снижение экскреции белка под влиянием как иАПФ эналаприла, так и БРА лозартана, описано также M.R. Altıparmak и соавторами [17]. Интересно, что в наблюдениях J. Calvino с соавторами [33] корреляция между уменьшением экскреции белка и снижением АД отсутствовала, что позволило авторам предполагать независимость антипротеинурического и гипотензивного эффектов лозартана. Отсутствие связи между гипотензивным и антипротеинурическим эффектами фармакологической ингибции РАС в ТП подтвердилось и в исследованиях V. Luff с соавторами [79], которые проследили действие иАПФ фозиноприла при хронической трансплантационной нефропатии (ХТН), протекавшей с экскрецией белка более 1,25 г/сут. Примечательно, что эти авторы обнаружили обратную корреляцию между тяжестью гистоморфологических изменений ТП и степенью антипротеинурического эффекта иАПФ.

С другой стороны, R. Holgado с соавторами [60], применив лозартан у 150 реципиентов с артериальной гипертензией, протеинурией и уровнем креатинина плазмы крови не более 3 мг/дл., констатировали сопряженный гипотензивный и антипротеинурический эффекты препарата, ассоциированные также со значимым повышением клиренса креатинина. Вместе с тем, эти авторы, как и все упомянутые выше, не изучали связи между антипротеинурическим эффектом иАПФ или БРА и судьбой ТП.

Следует отметить, что литература содержит лишь единичные публикации, посвященные изучению этого вопроса в клинике. В то же время, по этому поводу получен ряд весьма интересных экспериментальных данных. Так L.C. Paul и H. Benediktsson [96], F. Zia с соавт. [130] показали на экспериментальной модели ХТН, что под влиянием иАПФ возрастает выживаемость трансплантатов, снижается протеинурия и даже имеется тенденция к повышению функции пересаженной почки. Морфологически при этом уменьшается степень гломерулосклероза притом, что тубуло-интерстициальные изменения не отличаются от контроля.

На другой экспериментальной модели – хронической циклоспориновой нефротоксичности – F.S. Shihab с соавторами [114, 115] констатировали снижение под влиянием эналаприла или лозартана экспрессии различных компонентов внеклеточного матрикса и ингибитора его деградации PAI-1, причем эти сдвиги сопутствовали снижению уровня экспрессии ключевого фактора фиброгенеза TGF- $\beta$ 1 приблизительно на 40%–60% (соответственно на фоне действия эналаприла или лозартана).

Весьма интересны также экспериментальные исследования A. Szabo и соавт. [118], в которых при ХТН, полученной у крыс линии Lewis после трансплантации им почки от крыс линии Fisher (F344), оценивался эффект иАПФ на экспрессию в трансплантате профиброзирующих цитокинов, факторов роста, молекул адгезии и моноцитарного хемоаттрактантного протеина 1 (MCP-1). Через 20 недель после трансплантации в контрольной группе развивалось тяжелое поражение ТП, тогда как у крыс, леченных эналаприлом, протеинурия, как и другие признаки почечного повреждения, были выражены слабее, и этому соответствовало сни-

жение экспрессии TGF- $\beta$ 1, PDGF, IGF-1, а также интерлейкина 1 и MCP-1. Гистологически описанным сдвигам соответствовало уменьшение тяжести повреждений и снижение лейкоцитарной инфильтрации интерстиция.

В других экспериментальных исследованиях на такой же модели ХТН было показано, что иАПФ лизиноприл и блокатор рецептора Ang II LI 158809 [116] не только обладают антипротеинурическим эффектом, но и предотвращают гиперхолестеринемия, гломерулосклероз, а также способствуют увеличению поверхности интимы артерий, не влияя на интерстиций.

С изложенными результатами экспериментальных исследований согласуются клинические данные J.M. Campistol [35, 36] и P. Inigo [63]. Эти группы авторов показали, что под влиянием лозартана снижается уровень в крови TGF- $\beta$ 1, повышенный у реципиентов с ХТН. При этом степень его снижения коррелирует с блокадой рецепторов к Ang II. Одновременно при этом уменьшается и уровень в крови эндотелина-1.

В клинической трансплантологии изучению нефропротективного влияния фармакологической ингибции РАС на скорость прогрессирования ХТН посвящено лишь несколько публикаций. В зарубежной литературе наибольший интерес из них представляет работа R. Rustom с соавторами [112]. В отличие от других исследователей, эти авторы проследили действие иАПФ при морфологически верифицированном хроническом отторжении и нормальном АД, что позволило им оценить изолированно антипротеинурический эффект иАПФ и сопоставить его со скоростью прогрессирования дисфункции ТП. Полученные данные совпали с результатами некоторых более ранних наблюдений [33, 79] и продемонстрировали, в частности, независимый от гипотензивного антипротеинурический эффект иАПФ при ХТН. В то же время в этом исследовании было показано, что такой эффект сопровождается существенным замедлением прогрессирования ХТН. В другом исследовании J. Lin с соавторами [76] на основании ретроспективного анализа влияние иАПФ или БРА на течение ХТН также подтвердили нефропротективное действие этих препаратов, ассоциированное, главным образом, с гипотензивным эффектом.

С этими данными полностью согласуются результаты наших собственных исследований [1]. Мы проследили действие эналаприла при ХТН, диагностированной у 226 реципиентов в течение 1997–2002 гг. При этом 65 из них были включены в проспективное рандомизированное контролируемое исследование, а по материалам остальных наблюдений был выполнен ретроспективный анализ. Результаты как проспективного, так и ретроспективного исследований показали, что эналаприл значимо тормозит прогрессирование ХТН, причем этот эффект не зависит от уровня протеинурии к началу лечения. Более того, отдаление сроков наступления терминальной ХПН с момента диагностики ХТН оказалось наиболее заметным именно в случаях ХТН, протекавшей с минимальной протеинурией, хотя степень нефропротекции при протеинурическом и беспротеинурическом вариантах ХТН и была примерно сопоставимой. В наших наблюдениях нефропротективный эффект эналаприла был ассоциирован, главным образом, с его гипотензивным действием.

Таким образом, в настоящее время не вызывает

сомнения ключевое значение ангиотензина II как медиатора клеточного ответа, инициирующего каскад молекулярных процессов, конечным результатом которых является нефросклероз, возникающий независимо от характера первоначального почечного повреждения. Именно это является основанием для использования фармакологической ингибиции РАС как действенного, эффективного подхода к лечению хронических заболеваний почек в далеко зашедшей стадии. Однако, если при заболеваниях собственных почек такой подход уже зарекомендовал себя как «золотой стандарт» лечения, то в клинической нефротрансплантологии он до сих пор практически не используется. Тем не менее, полученные к настоящему времени данные позволяют с уверенностью утверждать, что использование иАПФ или БРА может значимо отдалить сроки рецидива терминальной ХПН и возобновления лечения диализом и при хронической трансплантационной нефропатии.

### Литература

1. Багдасарян А.Р. Эффективность ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента для торможения прогрессирующей хронической трансплантационной нефропатии. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук М.: 2004.
2. Есаян А.М., Каюков И.Г., Титова В.А. Влияние ангиотензин-конвертирующего фермента эналаприла на темпы прогрессирования хронической почечной недостаточности у больных с различной степенью нарушений функционального состояния почек. *Терапевтический архив* 1995; 6: 57–59.
3. Кутырина И.М., Тареева И.Е., Шестакова М.В. и др. Антипротеинурическое действие ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента при хроническом гломерулонефрите и диабетической нефропатии. *Терапевтический архив* 1994; 66: 6: 19–22.
4. Кутырина И.М., Лившиц Н.Л., Розов В.А. и др. Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при хронической почечной недостаточности. *Терапевтический архив* 2002; 74: 6: 34–39.
5. Кутырина И.М. Нефрологические эффекты ангиотензина II и его блокады. М.: Успехи нефрологии 2001: 94–102.
6. Медведева Т.Ю. Влияние препаратов, блокирующих ренин-ангиотензиновую систему, на прогрессирование почечной недостаточности в клинике и эксперименте. Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. М.: 2001.
7. Оконова Е.Б. Влияние блокады ренин-ангиотензиновой системы на протеинурию и темп прогрессирования хронического гломерулонефрита. Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. М.: 2000.
8. Плиева О.К. Влияние препаратов с антипротеинурическим действием на экскрецию с мочой больных гломерулонефритом факторов эндотелия и локально-почечного фибринолиза. Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. М.: 2003.
9. Тареева И.Е., Кутырина И.М., Николаев А.Ю. и др. Пути торможения развития хронической почечной недостаточности. *Терапевтический архив* 2000; 72: 6: 9–14.
10. Шестакова М.В., Мухин Н.А., Дедов И.И. и др. Восстановление фильтрационной функции почек у больных сахарным диабетом при лечении каптоприлом. *Терапевтический архив* 1991; 72: 6: 50–55.
11. Шестакова М.В. Нефропротекция: роль артериального давления в прогрессировании патологии почек. Зависит ли нефропротективный эффект от выбора антигипертензивного препарата? *Терапевтический архив* 2001; 73: 6: 64–67.
12. Швецов М.Ю. Блокаторы рецепторов ангиотензина II – первый опыт и перспективы применения в нефрологии. *Терапевтический архив* 2002; 72: 6: 73–79.
13. Швецов М.Ю., Медведева Т.Ю., Козловская Н.Г. и др. Опыт применения валсартана с целью торможения прогрессирования почечной недостаточности у больных хроническим гломерулонефритом. *Терапевтический архив* 2001; 73: 6: 55–61.
14. Швецов М.Ю., Медведева Т.Ю., Оконова Е.Б. и др. Блокаторы ангиотензиновых рецепторов I типа и перспективы нефропротективной терапии. Успехи нефрологии. М.: Сборник врача 2001: 119–139.
15. Agard C.D., Garcia-Puig J., Charbonnel B. et al. Greater reduction of urinary albumin excretion in hypertensive type II diabetic patients with incipient nephropathy by lisinopril than by nifedipine. *J Hum Hypertens* 1996; 10: 185–192.
16. Ahmad J., Siddiqui M.A., Ahmad H. Effective postponement of diabetic nephropathy with enalapril in normotensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetes Care* 1997; 20: 1576–1581.
17. Altiparmack M.R., Trabulus S., Apaydin S. et al. Is losartan as effective as Enalapril on Posttransplant Persistent Proteinuria? *Transplant Proc* 2001; 33: 368–3369.
18. Amuchastegui S.C., Azzollini N., Mister M. et al. Chronic allograft nephropathy in the rat is improved by angiotensin II receptor blockade but not by calcium channel antagonism. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1948–1955.
19. Anderson S., Rennke H.G., Garsia D.L., Brenner B.M. Short and long-term effects of antihypertensive therapy in diabetic rats. *Kidney Int* 1989; 36: 526–536.
20. Anderson S., Meyer T.W., Rennke H.G., Brenner B.M. Control of glomerular hypertension limits glomerular injury in rats with reduced renal mass. *J Clin Invest* 1985; 76: 612–619.
21. Anderson S., Rennke H.G., Brenner B.M. Therapeutic advantage of converting enzyme inhibitors in arresting progressive renal disease associated with systemic hypertension in the rats. *J Clin Invest* 1986; 77: 1993–2000.
22. Andreucci V., Gallieni M., Brancaccio D. et al. ACE-inhibitors and progression of chronic renal insufficiency: a contribution of Italian clinical research. *Nephrology* 1998; 11; 3: 105–109.
23. Apperloo A.J., Rensma P.L. Effect of benazepril in chronic renal insufficiency. *NEJM* August 22, 1996; 335; 8: 596–598.
24. Asberg A., Midvedt K., Vassbotb T. et al. Better microvascular function on long-term treatment with lisinopril than with nifedipine in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16; 7: 1465–1470.
25. Bocicchio T., Sandoval G., Ron O. et al. Fosinopril prevents hyperfiltration and decreases proteinuria in posttransplant hypertensives. *Kidney Int* 1990; 38; 5: 873–879.
26. Border W.A., Noble N.A. TGF- $\beta$  in kidney fibrosis: A target for gene therapy. *Kidney Int* 1997; 51: 1388–1396.
27. Brenner B.M. Mechanisms of progression of renal disease. *Международный семинар по нефрологии*. М.: 1995: 127–134.
28. Brenner B.M., Meyer T.W., Hostetter T.H. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: The role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *NEJM* 1982; 307: 652–659.
29. Brenner B.M., Zagrobelny J.A. Clinical renoprotection trials involving angiotensin II-receptor antagonists and angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Kidney Int* 2003; 63; Suppl 83: 77–85.
30. Brenner B.M., Cooper M.E., de Zeeuw D. et al. The losartan renal protection study – rationale, study design and baseline characteristics of RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan). *J R A S* 2000; 1: 328–325.
31. Brenner B.M., Cooper M.E., de Zeeuw D. et al. Effect of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *NEJM* 2001; 345: 861–869.
32. Burnier M., Brunner H.R. Angiotensin II receptor antagonists in hypertension. *Kidney Int* 1998; 54; Suppl 68: 107–111.
33. Calvino J., Lens X.M., Romero R. et al. Long-term antiproteinuric effect of Losartan in renal transplant recipients treated for hypertension. *Nephron Dial Transplant* 2000; 15: 82–86.
34. Campbell R., Sangalli F., Peticucci E. et al. Effects of combined ACE-inhibitor and angiotensin II antagonist treatment in human chronic nephropathies. *Kidney Int* 2003; 63: 1094–1103.
35. Campistol J.M., Inigo P., Larios S. et al. Role of transforming growth factor- $\beta$ 1 in the progression of chronic allograft nephropathy. *Nephron Dial Transplant* 2001; 16; Suppl 1: 114–116.
36. Campistol J.M., Inigo P., Jimenez W. et al. Losartan decreases plasma levels of TGF- $\beta$ 1 in transplant patients with chronic allograft nephropathy. *Kidney Int* 1999; 56: 714–719.
37. Cao Z., Bonnet F., Candino R. et al. Angiotensin type 2 receptor antagonism confers renal protection in a rat model of progressive renal injury. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1773–1787.
38. Castillo D., Campistol J.M., Guirado L. et al. Efficacy and safety of losartan in the treatment of hypertension in renal transplant recipients. *Kidney Int* 1998; 54; Suppl 68: 135–139.
39. Cinotti G.A., Zucbelli P.C. Effect of Lisinopril on the progression

of renal insufficiency in mild proteinuric non-diabetic nephropathies. *Nephron Dial Transplant* 2001; 16; 5: 961–966.

40. *Cubaci B, Kumar MS, Bloom RD* et al. Transforming growth factor- $\beta$  levels in human allograft chronic fibrosis correlate with rate of decline in renal function. *Transplantation* September 27, 1999; 68; 6: 785–790.

41. *Egido J*. Vasoactive hormones and renal sclerosis. *Kidney Int* 1996; 49: 578–597.

42. *Ersoy A, Dilek K, Usta M* et al. Angiotensin-II receptor antagonist losartan reduces microalbuminuria in hypertensive renal transplant recipients. *Clin Transplant* 2002; 16; 3: 202–205.

43. *Fernandez-Andrade C, Russo D, Inversen B* et al. Comparison of losartan and amlodipine in renally impaired hypertensive patients. *Kidney Int* 1998; 54; Suppl 68: 120–124.

44. *Fine LG, Bandyopadhyay D, Norman JT*. Is there a common mechanism for the progression of different types of renal disease other than proteinuria? Towards the unifying theme of chronic hypoxia. *Kidney Int* 2000; 57; Suppl 75: 22–26.

45. *Fogo A, Ichikawa I*. Angiogenic action of angiotensin II is important for the glomerular growth of maturing kidneys. *Kidney Int* 1991; 39; Suppl 32: 37–38.

46. *Fogo A*. Internephron heterogeneity of growth factors and sclerosis. *Kidney Int* 1994; 45; Suppl 45: 24–26.

47. *Fogo A*. Progression and potential regression of glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2001; 59: 804–819.

48. *Fogo A, Hawkins EP, Berry PL* et al. Glomerular hypertrophy in minimal change disease predicts subsequent progression to focal glomerular sclerosis. *Kidney Int* 1990; 38: 115–123.

49. *Fogo A*. Glomerular hypertension, abnormal glomerular growth, and progression of renal disease. *Kidney Int* 2000; 57; Suppl 75: 15–21.

50. *Fukagawa M, Noda M, Shimizu T* et al. Chronic progressive interstitial fibrosis in renal disease – are there novel pharmacological approaches. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2793–2795.

51. *Giatras I, Lau J, Levey AS*. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor on the progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis of randomized trials. Angiotensin-converting-enzyme inhibition and progressive renal disease study group. *Ann Intern Med* Sep 1, 1997; 127; 5: 337–345.

52. *Grekas SD, Dioudis C, Kalevosoglou I* et al. Management of moderate to severe hypertension and proteinuria by nifedipine retard and perindopril after renal transplantation. *Clin Nephrol* 1995; 44; 5: 299–302.

53. *Grekas D, Dioudis C, Kalevosoglou I* et al. Renal hemodynamics in hypertensive renal allograft recipients: Effects of calcium antagonists and ACE inhibitors. *Kidney Int* 1996; 49; Suppl 55: 97–100.

54. *Hannedouche T, Landais P, Goldman B* et al. Randomised controlled trial of enalapril and  $\beta$  blockers in non-diabetic chronic renal failure. *BMJ* 1994; 309: 833–837.

55. *Hausberg M, Kosch M, Hobage H* et al. Antihypertensive treatment in renal transplant patients – is there a role for ACE inhibitors? *Ann Transplant* 2001; 6; 4: 31–37.

56. *Hausberg M, Barenbrock M, Hobage H* et al. ACE inhibitor versus  $\beta$ -blocker for the treatment of hypertension in renal allograft recipients. *Hypertension* 1999; 33; 3: 862–868.

57. *Hemmelde M, de Zeeuw D, de Jong P*. Antiproteinuric efficacy of verapamil in comparison to trandolapril in non-diabetic renal disease. *Nephron Dial Transplant* 1999; 14; 98–104.

58. *Herlitz H, Harris K, Risler T* et al. The effects of an ACE inhibitor and a calcium antagonist on the progression of renal disease: the Nephros Study. *Nephron Dial Transplant* 2001; 16: 2158–2165.

59. *Hetzl GR, Grunberg W, Oszan F, Brause M* et al. Angiotensin receptor antagonism in patients after renal transplantation: effect on glomerular function and TGF- $\beta$ 1 plasma level.

60. *Holgado R, Anaya F, Del Castillo D*. Angiotensin II type 1 (AT1) receptor antagonists in the treatment of hypertension after renal transplantation. *Nephron Dial Transplant* 2001; 16; Suppl 1: 117–120.

61. *Horvarth LZ, Friess H, Schilling M* et al. Altered expression of transforming growth factor –  $\beta$ s in chronic renal rejection. *Kidney Int* 1996; 50: 489–498.

62. *Hostetter TH, Olson JL, Rennke H* et al. Hyperfiltration in remnant nephrons. A potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol* 1981; 241: 85–93.

63. *Inigo P, Campistol JM, Lario S*. Effects of losartan and amlodipine on intrarenal hemodynamic and TGF- $\beta$ 1 plasma levels in a crossover trial in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 822–827.

64. *Isaka Y, Akagi Y, Ando Y* et al. Cytokines and glomerulosclerosis. *Nephron Dial Transplant* 1999; 14; Suppl 1: 30–32.

65. *Jafar TH, Schmid CH, Landa M* et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. *Ann Intern Med* 2001; 135: 73–87.

66. *Kagami S, Border WA, Noble NA* et al. Coordinated expression of  $\beta$ 1 integrins and transforming growth factor- $\beta$ -induced matrix proteins in glomerulonephritis. *Lab Invest* 1993; 69: 68–76.

67. *Kincaid-Smith P, Fairley K, Packham D*. Randomized controlled crossover study of the effect on proteinuria and blood pressure of adding an angiotensin II receptor antagonist to an angiotensin converting enzyme inhibitor in normotensive patients with chronic renal disease and proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 597–601.

68. *Klabr S*. Prevention of progression of renal nephropathy. *Nephron Dial Transplant* 1997; 12; Suppl 2: 63–66.

69. *Klabr S, Morrissey JJ*. Angiotensin II and gene expression in the kidney. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 171–176.

70. *Klabr S, Morrissey JJ*. The role of vasoactive compounds, growth factors and cytokines in the progression of renal disease. *Kidney Int* 2000; 57; Suppl 75: 7–14.

71. *Klabr S, Morrissey JJ*. Comparative study of ACE inhibitors and angiotensin II receptor antagonists in interstitial scarring. *Kidney Int* 1997; 52; Suppl 63: 111–114.

72. *Lafayette RA, Mayer G, Park SK* et al. Angiotensin II receptor blockade limits glomerular injury in rats with reduced renal mass therapeutic advantages. *J Clin Invest* 1992; 90: 766–771.

73. *Laverman GD, Navis G, Hemming RH* et al. Dual renin-angiotensin system blockade at optimal doses for proteinuria. *Kidney Int* 2002; 62: 1020–1025.

74. *Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP* et al. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *NEJM* 1993; 329: 1456–1462.

75. *Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR* et al. Renoprotective effect of angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *NEJM* 2001; 345: 851–860.

76. *Lin J, Valeri AM, Markowitz G.S* et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition in chronic allograft nephropathy. *Transplantation* Mar. 15, 2002; 73: 783–788.

77. *Locatelli F, Del Vecchio L, Andrulli S* et al. Role of combination therapy with ACE inhibitors and calcium channel blockers in renal protection. *Kidney Int* 2002; 62; Suppl 82: 53–60.

78. *Locatelli F, Carbarns IR, Maschio G, Mann JF, Ponticelli C, Ritz E* et al. Long-term progression of chronic renal insufficiency in the AIPRI Extension Study. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *Kidney Int* 1997; 52; Suppl 63: 63–66.

79. *Lufft V, Kliem V, Hamkens A* et al. Antiproteinuric efficacy of fosinopril after renal transplantation is determined by the extent of vascular and tubulointerstitial damage. *Clin Transplant* 1998; 12; 5: 409–415.

80. *Luno J, Barrio V, Goicoechea MA* et al. Effect of dual blockade of the renin-angiotensin system in primary proteinuric nephropathies. *Kidney Int* 2002; 62; Suppl 82: 47–52.

81. *Martinez-Castelao A, Hueso M, Sanz V* et al. Treatment of hypertension after renal transplantation: Long-term efficacy of verapamil, enalapril, and doxazosin. *Kidney Int* 1998; 54; Suppl 68: 130–140.

82. *Maschio G, Alberti D, Locatelli F* et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and kidney protection: the AIPRI trial. The ACE Inhibition in Progressive Renal Insufficiency (AIPRI) Study Group. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 33; Suppl 1: 16–20.

83. *Maschio G, Alberti D, Locatelli F* et al. Effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitors benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. *NEJM* 1996; 334; 15: 939–945.

84. *Midtvert K, Hartmann A, Foss A* et al. Sustained improvement of renal graft function for two years in hypertensive renal transplant recipients treated with nifedipine as compared to lisinopril. *Transplantation* Dec. 15, 2001; 72; 11: 1787–1792.

85. *Midvedt K, Hartmann A, Holdaas H* et al. Efficacy of nifedipine or lisinopril in the treatment of hypertension after renal transplantation: a double-blind randomised comparative trial. *Clin Transplant* 2001; 15; 6: 426–431.

86. *Mora-Macia J, Cases A, Calero K* et al. Effect of angiotensin II receptor blockade on renal disease progression in patients with non-diabetic chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16; Suppl 1: 82–84.

87. *Morrissey JJ, Klabr S*. Effect of AT2 receptor blockade on the pathogenesis of renal fibrosis. *A J Physiol – Renal Physiology* 1999; 276; Issue 1: 39–45.

88. *El Nabas AM*. Mechanisms of experimental and clinical renal



scarring. Oxford Textbook of Clinical Nephrology ed. Davison, Cameron et al. 1998; 3: 1749–1776.

89. *ElNabas AM*. Glomerulosclerosis: intrinsic and extrinsic pathways. Nephrol Dial Transplant 1996; 11: 773–777.

90. *ElNabas AM*. Renal scarring: the role of angiotensin II. Nephrol Dial Transplant 1995; 10; Suppl 9: 28–32.

91. *Nielsen S, Dollerup J, Nielsen B* et al. Losartan reduces albuminuria in patients with essential hypertension. An enalapril controlled 3 months. Nephrol Dial Transplant 1997; 12; Suppl 2: 19–23.

92. *Olson JL, Urdaneta AG, Heptinstall RH*. Glomerular hyalinosis and its relation to hyperfiltration. Lab Invest 1985; 42; 4: 387–398.

93. *Ots M, Mackenzie HS, Troy JL* et al. Effects of combination therapy with enalapril and losartan on the rate of progression of renal injury in rats with 5/6 renal mass ablation. J Am Soc Nephrol March 4, 1997: 224–230.

94. *Parving HH, Anderson AR, Smidt UM*. Effect of antihypertensive treatment on kidney function in diabetic nephropathy. British Med J 1987; 294: 1443–1447.

95. *Parving HH*. Prevalence and cause of albuminuria in noninsulin-dependent diabetic patients. Kidney Int 1992; 41: 758–762.

96. *Paul LC, Benediktsson H*. Post-transplant hypertension and chronic renal allograft failure. Kidney Int 1995; 52: 89–92.

97. *Peters H, Noble NA, Border WA*. Targeting TGF- $\beta$  overexpression in renal disease: maximizing the antifibrotic action of angiotensin II blockade. Kidney Int 1998; 54: 1575–1583.

98. *Plum J, Buntzen B, Nemeth R* et al. Effect of the angiotensin II antagonist valsartan on blood pressure, proteinuria, and renal hemodynamics in patients with chronic renal failure and hypertension. J Am Soc Nephrol 1998; 9: 2223–2234.

99. *Raine A.E*. Does antihypertensive therapy modify chronic allograft failure? Kidney Int Dec, 1995; 52: 107–111.

100. *Ram CV, Vergne-Marini P*. Role of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin-receptor blockers in the prevention of progression of renal disease. Curr Hypertens Rep 1999; 1; 5: 431–435.

101. *Razzaque MS, Taguchi T*. Renal fibrosis. Factors that influence and contribute to the regulation of fibrosis. Contributions to Nephrology. Editors: Razzaque M.S., Taguchi T. 2003; 139: 1–2.

102. *Razzaque MS, Azouz A, Taguchi T*. Renal fibrosis. Factors regulating the progression of hypertensive nephrosclerosis. Contributions to Nephrology. Editors: Razzaque M.S., Taguchi T. 2003; 139: 173–187.

103. *Remuzzi G*. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Lancet June 28, 1997; 349: 1857–1863.

104. *Remuzzi G*. ACE inhibitors and AT1 receptor antagonists: Is two better than one? Kidney Int 2002; 61: 1545–1547.

105. *Remuzzi G*. Effect of angiotensin II antagonism on the regression of kidney disease in the rat. Kidney Int 2002; 62: 885–894.

106. *Remuzzi G, Perna A, Benini R* et al. In chronic nephropathies prolonged ACE inhibition can induce remission: dynamics of time-dependent changes in GRF. J Am Soc Nephrol 1999; 10: 997–1006.

107. *Remuzzi G, Perico W*. Routine renin-angiotensin system blockade in renal transplantation? Curr Opin Nephrol Hypertens Jan, 2002; 11; 1: 1–10.

108. *Rostoker G, Ben Maadi A, Remy P* et al. Low-dose angiotensin-converting-enzyme inhibitor captopril to reduce proteinuria in adult idiopathic membranous nephropathy: a prospective study of long-term treatment. Nephrol Dial Transplant 1995; 10: 25–29.

109. *Ruggenti P, Perna F, Geradi G*. Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients in long-term ramipril: REIN follow-up trial. Lancet 1998; 352: 1252–1256.

110. *Ruggenti P, Schieppati A, Remuzzi G*. Progression, remission, regression of chronic renal disease. Lancet May 19, 2001; 357: 1601–1608.

111. *Ruilope LM, Aldiger J.C., Ponticelli C* et al. Safety of combination of valsartan and benazepril in patients with chronic renal disease. European Group for the Investigation of Valsartan in Chronic Renal Disease. J Hypertens 2000; 18; 1: 89–95.

112. *Rustom R, Paraoan M.T., Sells R.A* et al. Effect of Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitors on Progression to End Stage Renal Failure in Chronic Vascular Rejection. Transplant Proceedings 2001; 33: 1175–1176.

113. *Sennesael J, Lamote J, Violet I* et al. Comparison of perindopril and amlodipine in cyclosporine-treated renal allograft recipient. Hypertension Sep, 1995; 26; 3: 436–444.

114. *Shibab F.S., Benmet W.M., Tanner A.M* et al. Angiotensin II blockade decreases TGF- $\beta$ 1 and matrix proteins in cyclosporine nephropathy. Kidney Int 1997; 52: 660–1913.

115. *Shibab F.S., Tanner A.M., Shao Y* et al. Expression of TGF- $\beta$ 1 and matrix proteins is elevated in rats with chronic rejection. Kidney Int 1996; 50: 1904–2673.

116. *Smit-van Oosten A, Navis G, Stegeman C.A* et al. Chronic blockade of angiotensin II action prevents glomerulosclerosis, but induces graft vasculopathy in experimental kidney transplantation. J Pathol May, 2001; 194; 1: 122–129.

117. *Stigant C.E., Cohen J., Vivera M* et al. ACE-inhibitors and angiotensin II-antagonists in renal transplantation: an analysis of safety and efficacy. Am J Kidney Dis 2000; 35; 1: 154–156.

118. *Szabo A, Lutz J, Scheimer K* et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on growth factor mRNA in chronic renal allograft rejection in the rat. Am J Kidney Dis 2001; 37; 4: 866–870.

119. *Tall M, Brenner B.B*. Renoprotective benefits of RAS inhibition: from ACEi to angiotensin II antagonists. Kidney Int 2000; 57: 1803–1817.

120. *Tall M.W., Chertow G.M., Rennke H.G* et al. Mechanisms underlying renoprotection during renin-angiotensin system blockade. Am J Renal Physiol 2001; 280; Issue 2: 343–355.

121. *Tomooka S, Border WA, Marshall B.C* et al. Glomerular matrix accumulation is linked to inhibition of the plasmin protease system. Kidney Int 1992; 42: 1462–1469.

122. *Traindl O, Falger S, Reading S* et al. The effects of lisinopril on renal function in proteinuric renal transplant recipients. Transplantation 1993; 55; 6: 1309–1313.

123. *Trevisan R, Tiengo A*. Effect of low-dose ramipril on microalbuminuria in normotensive or mild hypertensive non-insulin-dependent diabetic patients. North-East Italy Microalbuminuria Study Group. Am J Hypertens 1995; 8: 876–883.

124. *Wolf G*. The Renin-Angiotensin System and Progression of Renal Disease. Editor G. Wolf. Contributions to Nephrology 2001.

125. *Wolf G, Ziyadeh F.N., Thaiss F* et al. Angiotensin II stimulates expression of the chemokine RANTES in rat glomerular endothelial cells. J Clin Invest 1997; 100: 1047–1058.

126. *Wolf G*. Angiotensin II: a pivotal factor in the progression of renal disease. Nephrol Dial Transplant 1999; 14; Suppl 1: 42–44.

127. *Wolf G*. Molecular mechanisms of angiotensin II in the kidney: emerging role in the progression of renal disease: beyond haemodynamics. Nephrol Dial Transplant 1998; 13: 1131–1142.

128. *Yoshida Y, Fogo A, Ichikawa I*. Glomerular hemodynamic changes versus hyperthrophy in experimental glomerular sclerosis. Kidney Int 1989; 35: 664–660.

129. *Yoshida Y, Kawamura T, Ikoma M* et al. Effects of antihypertensive drug on glomerular morphology. Kidney Int 1989; 36: 626–635.

130. *Zia F, Nagamo H, Kusaka M* et al. Renal allograft protection with losartan in Fisher-Lewis rats: Hemodynamics, macrophages, and cytokines. Kidney Int 2000; 57: 55–59.