

Утицај инхибитора ангиотензин конвертујућег ензима на прогресију бубрежне слабости

Пук. доц. dr sc. med. **Зоран Ковачевић**, пук. доц. dr. sc. med. **Драган Јовановић**, dr **Веселин Шкатарић**, dr **Виолета Рабреновић**, мајор доц. dr sc. med. **Ђоко Максић**, мајор dr **Зоран Паунић**

Војномедицинска академија, Клиника за нефрологију, Београд

К л ј у ч н е р е ч и : бубрег, insuficijencija; dijabetičke nefropatije; angiotenzin-konvertujućí enzim, inhibitori; hipertenzija.

К e y w o r d s : kidney failure; diabetic nephropaties; angiotensin-converting enzyme inhibitors; hypertension.

Увод

Инхибитори ангиотензин конвертујућег ензима (АСЕ) представљају релативно нову групу лекова који су у самом почетку клиничке примене били углавном коришћени код исхемиске болести срца, а нешто касније за лечење артеријске хипертензије и конгестивне срчане слабости исхемијске етиологије.

Проучавање патофизиолошких механизма атеросклерозе и бубрежне слабости проширило је клиничке индикације за примену инхибитора АСЕ, тако да се они данас широко користе и у овим обољењима.

Циљ рада је да се сагледају резултати досадашњих клиничких испитивања деловања инхибитора АСЕ на успорење прогресије бубрежне слабости и на основу досадашњих искустава одреде јасне индикације за њихову примену у нефрологији.

Улога ангиотензина II у прогресији бубрежне слабости

У највећем броју случајева погоршање бубрежне слабости је независно од основног обољења бубрега, тако да се код хроничних бубрежних обољења са протеинуријом гломерулска филтрација смањује континуирано, чак и када је основно обољење неактивно. То

указује на закључак да је код различитих обољења прогресија бубрежне слабости изазвана истим патогенетским механизмима, као што су: интрагломерулска хипертензија, гломерулска хиперфилтрација, гломерулска хипертрофија и неки метаболички фактори.

Централно место у њима заузима ангиотензин II (А II) (слика 1). Један од његових главних утицаја је регулација хемодинамике бубрега. Он превасходно делује на вазоконстрикцију еферентне артериоле, а много мање утиче на аферентну артериолу (1–3). Ово има за последицу повишење интрагломерулског притиска. Поред директног дејства, А II утиче на повишење интрагломерулског притиска индиректно преко контракције ћелија мезангијума (4–6) и повећавањем синтезе моћног вазоконстриктора ендотелина I (7–9). Повећање интрагломерулског притиска је узрок повишења гломерулске филтрације и повећане пропустљивости базне мембране гломерула за макромолекулске протеине који се нагомилавају у мезангијуму. Имајући у виду већ доказану нефротоксичност протеинурије и њен значај за прогресију бубрежне слабости (10–16), може се закључити да је А II, преко свога утицаја на бубрежну хемодинамику, један од главних узрока прогресије бубрежне слабости.

Међутим, поред хемодинамског, на прогресију бубрежне слабости А II може утицати и преко других меха-

низама. У њих спадају неки метаболички или ендокрини ангиотензином II условљени патогенетски процеси.

Он директно утиче на хипертрофију ћелија мезангијума и ћелија проксималних тубула (17, 18). Осим његовог утицаја на хипертрофију, доказан је и његов посредни утицај на пролиферацију ћелија мезангијума преко моћног митогеног фактора, тромбоцитног фактора раста (*platelet derived growth factor* PDGF). Он делује на његову повећану продукцију у мишићним ћелијама крвних судова и мезангијума (19–20).

Поред наведених механизма важних за прогресију бубрежне слабости, не сме се заборавити ни његов утицај на синтезу колагена IV у интерстицијуму (21, 22), као и његова улога у моделирању грађе гломеруларне базне мембране битне за њену пропустљивост (23).

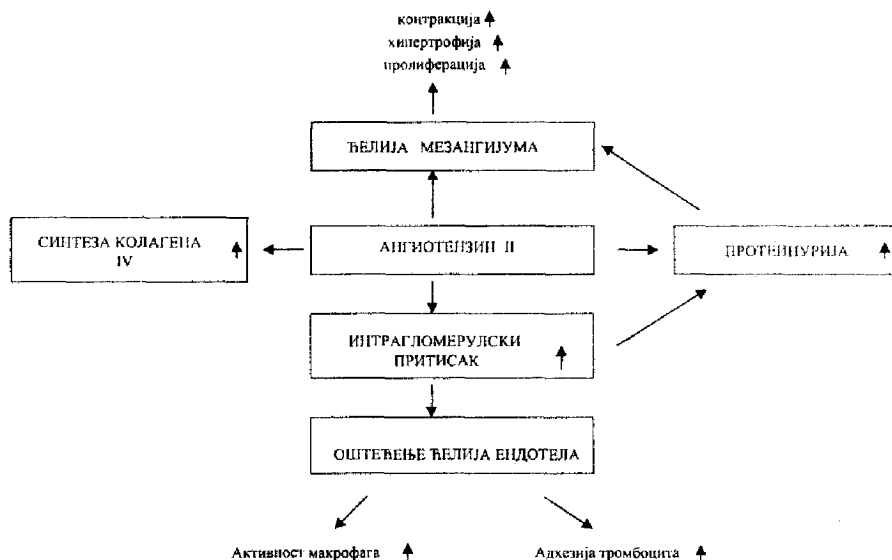
Ангиотензин II непосредно преко повећаног интрагломерулског притиска доводи до оштећења ендотелних ћелија гломерула, а тиме до активације макрофага и повећане агрегације тромбоцита, што има за последицу ослобађање великог броја медијатора запаљења (19, 24, 25) који имају значајну улогу у прогресији бубрежне слабости (слика 1).

лататорних простагландина, кинина и азотног оксида (18).

До сада је урађено више клиничких студија са циљем потврде улоге инхибитора ACE у успорењу бубрежне слабости. Према етиологији бубрежне слабости клиничке студије се деле у две велике групе. Прва група обухвата болеснике са дијабетичком нефропатијом, а друга група обухвата болеснике са недијабетичком нефропатијом (примарни и секундарни гломеруло-нефритиси, интерстицијумски нефритиси, нефроангиосклероза, наследна обољења бубрега и друга). О другој групи болесника много је мањи број радова. Узрок је велика хетерогеност ове групе у односу на патофизиолошке механизме и степен бубрежне слабости.

Дијабетичка нефропатија

Код нормотензивних болесника са инсулин-зависним дијабетес мелитусом (ИЗДМ) и нормоалбуминуријом инхибитори ACE (лизиноприл) су током двогодишњег праћења за 18,8% ($p = 0,03$) снижили албуминурију у односу на плацебо групу (27). Заштитни утицај инхибитора ACE на бубрежну функцију у овој групи



Сл. 1 – Улога ангиотензина II у прогресији бубрежне слабости

Резултати клиничке примене инхибитора ACE на успорење бубрежне инсуфицијенције

Главни фактори прогресије бубрежне слабости су хипергликемија (дијабетичка нефропатија), протеинурија и артеријска хипертензија (26). Имајући у виду улогу А II у повећању артеријског притиска и протеинурије, односно у прогресији бубрежне слабости, јасно је да би примена инхибитора ACE требало да утиче заштитно на бубрежну функцију. Инхибитори ACE, поред дејства на патогенетске механизме везане за А II, делују на смањење интрагломерулског притиска и преко повећане синтезе вазоди-

болесника потврђен је и у другим радовима (28). Међутим, код нормоалбуминуричних болесника са инсулин-независним дијабетес мелитусом (ИНДМ) резултати су мање убедљиви. Према појединим ауторима инхибитори ACE деловали су антихипертензивно, али нису битније утицали на смањење протеинурије (29, 30).

Код ИЗДМ са почетном дијабетичком нефропатијом (микроалбуминурија) урађено је више студија. Међу највеће убрајају се Мелбурнска студијска група о дијабетичкој нефропатији, Европска мултицентарска студија и Америчка студијска група о микроалбуминурији (31–33). Резултати ових студијских група, као и других радова (34, 35) потврдили су улогу инхибитора

АСЕ у смањењу микроалбуминурије и успорењу прогресије бубрежне слабости.

Код нормотензивних и хипертензивних болесника са ИНДМ и почетном дијабетичком нефропатијом добијени су слични резултати, а дејство инхибитора АСЕ било је независно од њиховог антихипертензивног утицаја (36–40).

Свој заштитни утицај на бубрежну функцију инхибитори АСЕ показали су и у многобројним студијама о клинички манифестној нефропатији код обе врсте дијабетеса (36, 41–48).

Недијабетичка нефропатија

Једна од највећих студија је *Angiotensin converting enzyme inhibition in progressive renal insufficiency* (AIPRI), која је обухватила 600 болесника и трајала три године (49). Коришћен је бензаприл (10 mg/ 24 h). Инхибитори АСЕ смањили су протеинурију, а ризик од пораста креатинина био је за 50% мањи. Највећи успех постигнут код раног започињања терапије и код протеинурије веће од 1 g/24 h.

Друга велика студија је *Ramipril efficacy in nephropathy* (REIN). Испитивањем је обухваћено 352 болесника, а траје више од три године (50). Постигнути резултати слични су као и код AIPRI студије.

Поред ове две велике студије, објављено је и више мањих студија у којима је потврђен заштитни утицај инхибитора АСЕ на бубрежну функцију (51–54).

Посебну пажњу заслужује неколико радова који су испитивали дејство инхибитора АСЕ на одређене лезије гломерула. Тако су они код мембранозног гломерулонефритиса, IgA гломерулонефритиса и хипертензивне нефропатије утицали на смањење протеинурије, али нису битније утицали на клиренс креатинина (55–7). Код хроничног одбацавања трансплантата бубрега није доказано њихово дејство на успорење прогресије бубрежне слабости (58).

Препоруке за терапију инхибиторима АСЕ у заштити бубрежне функције

За разлику од других антихипертензива инхибитори АСЕ делују антипротеинуријски независно од њиховог антихипертензивног дејства (28, 59). Због тога се они ординирају и код болесника са нормалном тензијом. Међутим, имајући у виду могуће комплика-

ције, треба бити опрезан са њиховом употребом и терапијски их користити само код оних обољења где је већ доказана њихова ефикасност. Са тим циљем, а на основу досадашњих искустава ми смо покушали да одредимо услове њихове примене, као и обољења где је данас ова терпија оправдана.

Дијабетичка нефропатија

Поред њиховог ангипротеинуријског дејства и успорења бубрежне слабости, на значај примене инхибитора АСЕ у дијабетичкој нефропатији указују и неки њихови метаболички ефекти као што су: повећање инсулинске сензитивности, повећање метаболизма глукозе и њихов неутралан утицај на липиде у плазми (60–66).

Код млађих дијабетичара са нормоалбуминуријом инхибиторе АСЕ требало би једино укључити у случају хипертензије (слика 2), односно када вредности крвног притиска прелазе 130/85 mm Hg (67).

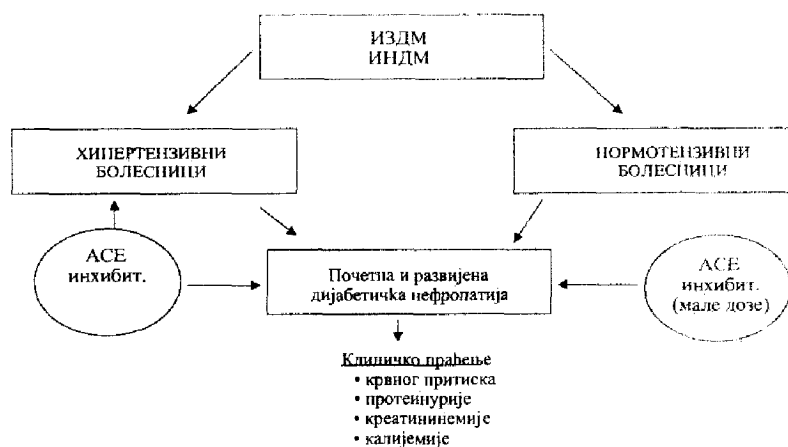
Микроалбуминурија је први клинички знак за повећани ризик развоја дијабетичке нефропатије и препоручује се њено одређивање барем једанпут годишње. При томе треба имати у виду да је уринарне инфекције, дехидратација и друга обољења бубрега могу повисити. Са њеном појавом намеће се и потреба чешће контроле крвног притиска због веће учесталости хипертензија код микроалбуминуријских болесника (68). Када се микроалбуминурија појави, она захтева примену лекова избора – инхибитора АСЕ. Циљ њиховог увођења је смањење микроалбуминурије (20% – 30% годишње) и заштита бубрежне функције. Код хипертензивних болесника са микроалбуминуријом они су у највећем броју случајева довољни за регулацију крвног притиска. Примена инхибитора АСЕ код нормотензивних болесника са микроалбуминуријом, према досадашњим подацима, мање је корисна код ИНДМ него код ИЗДМ. Међутим, ако се започне терапија дозе морају бити ниже, поготову код старијих болесника са кардиоваскуларном слабошћу. С обзиром на могућност погоршања бубрежне функције и потенцијалну хиперкалијемију, једанпут у 1 до 3 месеца неопходно је праћење крвног притиска, микроалбуминурије, креатинина и калијемije (слика 2).

Код клинички јасне дијабетичке нефропатије дозе се морају прилагодити клиренсу креатинина, нарочито код нормотензивних болесника (табела 1).

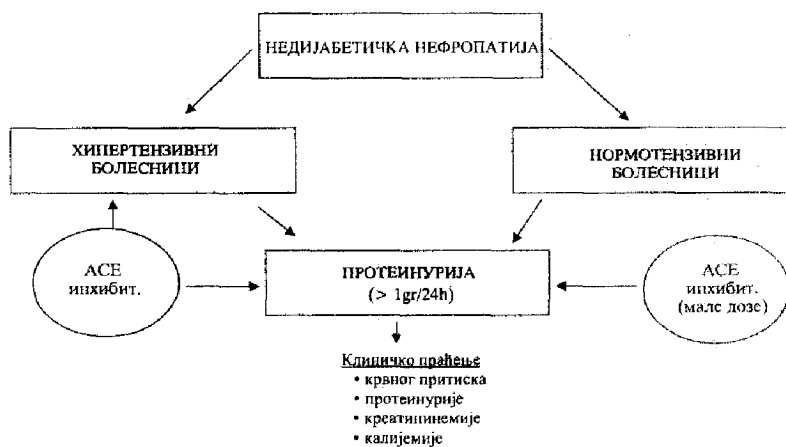
Табела 1

Почетне дозе АСЕ инхибитора код нормотензивних болесника са бубрежном слабошћу

АСЕ инхибитори	Почетне дозе АСЕ инхибитора (mg) према клиренсу креатинина		
	< 10 ml/min	10 – 30 ml/min	30 – 60 ml/min
беназеприл	2x2,5 недељно	1x2,5–5 дневно	1x5–10 дневно
каптоприл	1x6,25 дневно	1x12,5 дневно	2x12,5 дневно
еналаприл	2x2,5 недељно	1x2,5 дневно	1x5 дневно
лизиноприл	2x2,5 недељно	1x2,5–5 дневно	1x5–10 дневно
рамиприл	-	1x2,5–5 дневно	1x5–10 дневно
трандолаприл	1x0,5 дневно	1x0,5 дневно	1x2 дневно



Сл. 2 – Клиничка примена АСЕ инхибитора код дијабетичке нефропатије



Сл. 3 – Клиничка примена АСЕ инхибитора код недијабетичке нефропатије

Ради превенције могућих компликација код хипертоничара важно питање је жељена висина крвног притиска. Према многобројним радовима она код младих износи 120–130/80–85 mmHg, а код старијих његове вредности требало би да буду мање – од 150 до 160/85–90 mmHg (67–70).

Недијабетичка нефропатија

Према досадашњим резултатима терапијски ефекат инхибитора АСЕ мањи је код недијабетичке нефропатије у односу на дијабетичке.

Сигурно је да код хипертензивних болесника инхибиторе АСЕ треба користити као антихипертензивне лекове избора (слика 3).

Код нормотензивних болесника њихова примена је оправдана у случају протеинурија већих од 1 g/24 h. Лечење се спроводи са мањим дозама које су прилагођене клиренсу креатинина (табела 1), а овакви болесници захтевају пажљиво клиничко праћење (слика 3).

С обзиром на то да се у овој групи налазе болесници са различитим бубрежним обољењима, који сигурно немају исту терапијску реакцију, требало би пла-

нирати испитивања инхибитора АСЕ у хомогеном узорку по типу оштећења бубрега. Нова сазнања на овом пољу даће и неке студије које ће бити завршене за 1 до 2 године (50).

Терапијске компликације код примене инхибитора АСЕ

Инхибитори АСЕ у одређеном проценту могу довести до компликација.

Једна од најчешћих је хипотензија. Она се обично јавља као последица предозирања лека или дехидратације болесника након интензивне диуретске терапије. Посебно је карактеристична за болесника са конгестивном срчаном слабошћу, због чега почетне дозе лека морају бити мање (71).

Погоршање бубрежне функције – акутна бубрежна слабост, карактеристична је за обострану стенозу реналних артерија, хипертензивну ангиосклерозу, конгестивну срчану слабост и полицистичне бубреге (72). Јавља се неколико дана после започињања терапије и због тога се ренална функција мора контролисати након 3 – 5 дана.

Хиперкалијемија је једна од могућих компликација. Јавља се као последица мање синтезе алдостерона. На њу треба обратити пажњу код болесника са одмаклом бубрежном слабошћу, и то поготову ако се користе диуретици који штете калијум или нестероидни антиреуматици.

Сув кашаљ региструје се код 3% – 20% болесника (73). Обично се јавља у првој или другој недељи терапије (74), а престаје од 1 до 4 дана после прекида узимања инхибитора АСЕ. Сматра се да у његовој патогенези главну улогу имају кинини (73).

Ангионеуротски едем и анафилактоидна реакција много су ређи као компликације (75), али ипак и на њих треба мислити.

Инхибитори АСЕ не препоручују се код трудница, јер су удружени са повећаном инциденцом абнормалности фетуса.

Закључак

Код дијабетичке нефропатије инхибитори АСЕ су лекови избора за успорење бубрежне слабости. Код недијабетичке нефропатије они су индиковани код хипертензивних и нормотензивних болесника са протеинуријом већом од 1 g/24 h.

При њиховом коришћењу не смеју се заборавити могуће компликације ове терапије, што условљава стално клиничко праћење ових болесника.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Brunner HR.* ACE inhibitors in renal disease. *Kidney Int* 1992; 42: 463–79.
2. *Braam B, Koomans HA.* Renal responses to antagonism of the renin-angiotensin system. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996; 5: 89–96.
3. *Denton KM, Fennessy PA, Alcorn D, Anderson WP.* Morphometric analysis of the actions of angiotensin II on the renal arterioles and glomeruli. *Am J Physiol* 1992; 262(3Pt2): F367–72.
4. *Michael AF, Keane WF, Raij L, Vernier RL, Mauer SM.* The glomerular mesangium. *Kidney Int* 1980; 17: 141–54.
5. *Raij L, Keane WF.* Glomerular mesangium: its function and relationship to angiotensin II. *Am J Med* 1985; 79: 24–30.
6. *Ausiello DA, Kreisberg JJ, Roy C, Karnovsky MJ.* Contraction of cultured rat glomerular cells of apparent mesangial origin after stimulation with angiotensin II and arginine vasopressin. *J Clin Invest* 1980; 65: 754–60.
7. *d'Uscio LV, Moreau P, Shaw S, Takase H, Barton M, Luscher TF.* Effects of chronic ETA-receptor blockade in angiotensin II-induced hypertension. *Hypertension* 1997; 29: 435–41.
8. *Rajagopalan S, Laursen JB, Borthayre A, Kurz S, Keiser J, Haleen S, et al.* Role for endothelin-1 in angiotensin II-mediated hypertension. *Hypertension* 1997; 30: 29–34.
9. *Herizi A, Jover B, Bouriquet N, Mimran A.* Prevention of the cardiovascular and renal effects of angiotensin II by endothelin blockade. *Hypertension* 1998; 31: 10–4.
10. *Abbate M, Benigni A, Bertani T, Remuzzi G.* Nephrotoxicity of increased glomerular protein traffic. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 304–12.
11. *Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG, Venkatachalam MA, Brenner BM.* Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol* 1981; 241: F85–93.
12. *Olson JL, Hostetter TH, Rennke HG, Brenner BM, Venkatachalam MA.* Altered glomerular permselectivity and progressive sclerosis following extreme ablation of renal mass. *Kidney Int* 1982; 22: 112–26.
13. *Wen SF, Huang TP, Moorthy AV.* Effect of low-protein diet on experimental diabetic nephropathy in the rat. *J Lab Clin Med* 1985; 106: 589–97.
14. *Hostetter TH, Meyer TW, Rennke HG, Brenner BM.* Chronic effects of dietary protein in the rat with intact and reduced renal mass. *Kidney Int* 1986; 30: 509–17.
15. *Eddy AA.* Interstitial nephritis induced by protein-overload proteinuria. *Am J Pathol* 1989; 135: 719–33.
16. *Eddy AA, Giachelli CM.* Renal expression of genes that promote interstitial inflammation and fibrosis in rats with protein-overload proteinuria. *Kidney Int* 1995; 47: 1546–7.
17. *Ling H, Vamvakas S, Schaefer L, Schnittler HJ, Schaefer RM, Heidland A.* Angiotensin II-induced cell hypertrophy: potential role of impaired proteolytic activity in cultured LLC-PK1 cells. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1305–12.
18. *Benigni A, Remuzzi G.* Novel strategies to retard renal disease progression: combining ACE inhibition with endothelin receptor blocking? *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2734–8.
19. *Johnson RJ.* The glomerular response to injury: progression or resolution. *Kidney Int* 1994; 45: 1769–82.
20. *Abboud HE.* Growth factors in glomerulonephritis. *Kidney Int* 1993; 43: 252–67.
21. *Wolf G, Zahner G, Schroeder R, Stahl RA.* Transforming growth factor beta mediates the angiotensin-II-induced stimulation of collagen type IV synthesis in cultured murine proximal tubular cells. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 263–9.

22. *Kagami S, Border WA, Miller DE, Noble NA.* Angiotensin II stimulates ECM protein synthesis through induction of TGF- β expression in rat glomerular mesangial cells. *J Clin Invest* 1994; 93: 2431–7.
23. *Remuzzi A, Puntorieri S, Battaglia C, Bertani T, Remuzzi G.* Angiotensin converting enzyme inhibition ameliorates glomerular filtration of macromolecules and water and lessens glomerular injury in the rat. *J Clin Invest* 1990; 85: 541–9.
24. *Rennke HG, Klein PS.* Pathogenesis and significance of non-primary focal and segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 1989; 13: 443–56.
25. *Raij L.* Effects of ACE inhibitors and calcium channel blockers on the development of glomerular sclerosis in models of renal damage. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 Suppl 9: 23–7.
26. *Kshirsagar AV, Joy MS, Hogan SL, Falk RJ, Colindres RE.* Effect of ACE inhibitors in diabetic and non diabetic chronic renal disease: a systematic overview of randomized placebo-controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 695–707.
27. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes or normoalbuminuria or microalbuminuria. The EUCLID Study Group. *Lancet* 1997; 349: 1787–92.
28. *Marre M, Hallab M, Billiard A, Le Jeune JJ, Bled F, Girault A, et al.* Small doses of ramipril to reduce microalbuminuria in diabetic patients with incipient nephropathy independently of blood pressure changes. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 18 Suppl. 2: 165–8.
29. *Chan JC, Cockram CS, Nicholls MG, Cheung CK, Swaminathan R.* Comparison of enalapril and nifedipine in treating non-insulin dependent diabetics associated with hypertension: one year analysis. *BMJ* 1992; 305: 981–5.
30. *Lacourciere Y, Nadeau A, Poirier I, Tancrede G.* Captopril or conventional therapy in hypertensive type II diabetics. Three year analysis. *Hypertension* 1993; 21: 786–94.
31. Comparison between perindopril and nifedipine in hypertensive and normotensive diabetic patients with microalbuminuria. Melbourne Diabetic Nephropathy Study Group. *BMJ* 1991; 302: 210–6.
32. *Viberti G, Mogensen CE, Groop LC, Pauls JF.* Effect of captopril on progression to clinical proteinuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. European Microalbuminuria Captopril Study Group. *JAMA* 1994; 271: 275–9.
33. *Laffel LM, McGill JB, Gans DJ.* The beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibition with captopril on diabetic nephropathy in normotensive IDDM patients with microalbuminuria. *Am J Med* 1995; 99: 497–504.
34. *Hallab M, Gallois Y, Chatterier G, Rohmer V, Fressinaud P, Marre M.* Comparison of reduction in microalbuminuria by enalapril and hydrochlorothiazide in normotensive patients with insulin-dependent diabetes. *BMJ* 1993; 306: 175–82.
35. *Rudberg S, Aperia A, Freyschuss U, Persson B.* Enalapril reduces microalbuminuria in young normotensive type I (insulin-dependent) diabetic patients irrespective of its hypotensive effect. *Diabetologia* 1990; 33: 470–6.
36. *Ravid M, Savin H, Jutrin I, Bental T, Katz B, Lishner M.* Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients. *Ann Intern Med* 1993; 118: 577–81.
37. *Dyadyk AI, Bagriy AE, Lebed IA, Yarovaya NP, Schukina EV, Taradin GG.* ACE Inhibitors captopril and enalapril induce regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 945–51.
38. *Lebovitz H, Wiegmann TB, Cnaan A, Shahinfar S, Sica DA, Broadstone V, et al.* Renal protective effects of enalapril in hypertensive NIDDM: role of baseline albuminuria. *Kidney Int Suppl* 1994; 45: S150–5.
39. *Nielsen FS, Rossing P, Gall MA, Skott P, Smidt UM, Parving HH.* Impact of lisinopril and atenolol on kidney function in hypertensive NIDDM subjects with diabetic nephropathy. *Diabetes* 1994; 43: 1108–13.
40. *Sano T, Kawamura T, Matsumae, Sasaki H, Nakayama M, Hara T, et al.* Effects of long-term enalapril treatment on persistent micro-albuminuria in well-controlled hypertensive and normotensive NIDDM patients. *Diabetes Care* 1994; 17: 420–4.
41. *Ruggenenti P, Mosconi L, Bianchi L, Cortesi L, Campana L, Pagani G, et al.* Long-term treatment with either enalapril or nitrendipine stabilizes albuminuria and increases glomerular filtration rate in non insulin-dependent diabetic patients. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 753–61.
42. *Josefsberg Z, Ross SA, Lev-Ran A, Hwang DL.* Effects of enalapril and nitrendipine on the excretion of epidermal growth factor and albumin in hypertensive NIDDM patients. *Diabetes Care* 1995; 18: 690–3.
43. *Rodby RA.* Antihypertensive treatment in nephropathy of type II diabetes: role of the pharmacological blockade of the renin-angiotensin system. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1095–6.
44. *Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD.* The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456–62.
45. *Fogari R, Zoppi A, Pasotti C, Mugellini A, Lusardi P, Lazzari P, et al.* Comparative effects of ramipril and nitrendipine on albuminuria in hypertensive patients.

- with non- insulin-dependent diabetes mellitus and impaired renal function. *J Hum Hypertens* 1995; 9: : 131–5.
46. *Rodby RA, Rohde R, Evans J, Bain RP, Mulcahy WS, Lewis EJ.* The study of the effect of intensity of blood pressure management on the progression of type I diabetic nephropathy: study design and baseline characteristics. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5: 1775–81.
47. *Bakris GL.* Effects of diltiazem or lisinopril on massive proteinuria associated with diabetes mellitus. *Kidney Int* 1990; 112: 707–8.
48. *Slataper R, Vicknair N, Sadler R, Bakris GL.* Comparative effects of different antihypertensive treatments on progression of diabetic renal disease. *Arch Intern Med* 1993; 153: 973–80.
49. *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 Suppl* 1997; 63: S63–6.
50. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric nondiabetic nephropathy. The G.I.S.E.N. Group. *Lancet* 1997; 349: : 1857–63.
51. *Mackenzie HS, Brenner BM.* Current strategies for retarding progression of renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 161–70.
52. *Kamper AL, Holstein-Rathlou NH, Leyssac PP, Strandgaard S.* The influence of angiotensin-converting enzyme inhibition on renal tubular function in progressive chronic nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: : 822–31.
53. *Ihle BU, Whitworth JA, Shahinfar S, Cnaan A, Kincaid-Smith PS, Becker GJ.* Angiotensin-converting enzyme inhibition in non-diabetic progressive renal insufficiency: a controlled double-blind trial. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 489–95.
54. *Ferder LF, Inerra F, Daccordi H, Smith RD.* Enalapril improved renal function and proteinuria in chronic glomerulopathies. *Nephron* 1990; 55 Suppl 1: 90–5.
55. *Rostoker G, Ben Maadi A, Remy P, Lang P, Lagrue G, Weil B.* 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: 25–9.
56. *Rekola S, Bergstrand A, Bucht H.* Deterioration rate in hypertensive IgA nephropathy: comparison of a converting enzyme inhibitor and beta-blocking agents. *Nephron* 1991; 59: 57–60.
57. *De Venuto G, Andreotti C, Mattarei M, Pegoretti G.* Long-term captopril therapy at low doses reduces albumin excretion in patients with essential hypertension and no sign of renal impairment. *J Hypertens Suppl* 1985; 3(Suppl 2): S143–5.
58. *Mourad G, Ribstein J, Mimran A.* Converting-enzyme inhibitor versus calcium antagonist in cyclosporine-treated renal transplants. *Kidney Int* 1993; 43: 419–25.
59. *ter Wee PM, Epstein M.* Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of non-diabetic chronic renal disease. *Arch Intern Med* 1993; 153: : 1749–59.
60. *Lithell H.* The effect of ACE inhibitors and other antihypertensive agents on insulin resistance. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 589–91.
61. *Tortone E, Rambotti AM, Perriello G, Botta G, Santusano F, Brunetti P, et al.* ACE- inhibition increases hepatic and extrahepatic sensitivity to insulin in patients with type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and arterial hypertension. *Diabetologia* 1991; 34: 119–25.
62. *Uehara M, Kishikawa H, Isami S, Kisanuki K, Ohkubo Y, Miyamura N, et al.* Effect on insulin sensitivity of angiotensin converting enzyme inhibitors with or without a sulphhydryl group: bradykinin may improve insulin resistance in dogs and humans. *Diabetologia* 1994; 37: 300–7.
63. *Borch-Johnsen K.* ACE inhibitors in patients with diabetes mellitus. Clinical and economic considerations. *Pharmacoeconomics* 1996; 9: 392–8.
64. *Berne C, Pollare T, Lithell H.* Effects of antihypertensive treatment on insulin sensitivity with special reference to ACE inhibitors. *Diabetes Care* 1991; 14 Suppl 4: 39–47.
65. *Cruickshank JM.* What does the future hold for ACE inhibitors. *J Hum Hypertens* 1991; 5 Suppl 2: 41–7.
66. *Shionoiri H, Ueda S, Gotoh E, Ito T, Ogihara T.* Glucose and lipid metabolism during long-term lisinopril therapy in hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 16: 905–9.
67. The fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1993; 153: 154–83.
68. *Mogensen CE, Keane WF, Bennett PH, Jerums G, Parving HH, Passa P, et al.* Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. *Lancet* 1995; 346: 1080–4.
69. *Mogensen CE, Hansen KW, Pedersen MM, Christensen CK.* Renal factors influencing blood pressure threshold and choice of treatment for hypertension in IDDM. *Diabetes Care* 1991; 14 Suppl 4: 13–26.
70. *Fatourehchi V, Kennedy FP, Rizza RA, Hogan MJ.* A practical guideline for management of hypertension in patients with diabetes. *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 53–8.
71. *Kostis JB, Shelton B, Gosselin G, Goulet C, Good WB Jr, Kohn RM, et al.* Adverse effects of enalapril in the

- Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). SOLVD Investigator. *Am Heart J* 1996; 131: 350–5.
72. *Toto RD, Mitchell HC, Lee HC, Milam C, Pettinger WA.* Reversible renal insufficiency due to angiotensin converting enzyme inhibitors in hypertensive nephrosclerosis. *Ann Intern Med* 1991; 115: 513–9.
73. *Israili ZH, Hall WD.* Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin converting enzyme inhibitor therapy. A review of the literature and pathophysiology. *Ann Intern Med* 1992; 117: 234–42.
74. *Yeo WW, Chadwick IG, Kraskiewicz M, Jackson PR, Ramsay LE.* Resolution of ACE inhibitor cough: changes in subjective cough and responses to inhaled capsaicin, intradermal bradykinin and substance-P. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 40: 423–9.
75. *Brown NJ, Snowden M, Griffin MR.* Recurrent angiotensin-converting enzyme-inhibitor associated angioedema. *JAMA* 1997; 278: 232–3.

Рад је примљен 11. X 1999. год.