

Opis dwóch przypadków chorych z pierwotnymi kłębuszkowymi zapaleniami nerek skutecznie leczonych połączeniem leków z grupy antagonistów receptorów AT-1 dla angiotensyny II (ARA) i inhibitorów konwertazy angiotensyny (IKA)

Marcin RENKE

Wojciech LARCZYŃSKI

Przemysław RUTKOWSKI

Leszek TYLICKI

Bolesław RUTKOWSKI

Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych
Akademia Medyczna, Gdańsk
Kierownik: Prof. dr hab. Bolesław Rutkowski

Słowa kluczowe:

- inhibitory konwertazy angiotensyny
- antagoniści receptorów angiotensyny II
- kłębuszkowe zapalenia nerek
- białkomocz

Key words:

- ACE inhibitors
- AT II receptor blockers
- glomerulonephritis
- proteinuria

Farmakologiczna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron stanowi podstawową strategię leczenia przewlekłych nefropatii przebiegających z białkomoczem. Inhibitory konwertazy angiotensyny (IKA) i antagoniści receptorów AT-1 dla angiotensyny II (ARA) zmniejszają białkomocz, ograniczają lokalne procesy zapalne oraz zwalniają progresję niewydolności nerek. Pacjenci i metody: Opisano losy dwóch pacjentek z potwierdzonym biopsyjnie przewlekłym pierwotnym kłębuszkowym zapaleniem nerek (PKZN) mezialno-rozplemowym i nadciśnieniem tętniczym oraz nieznacznie upośledzoną funkcją nerek. Określano białkomocz jako dobową utratę białka (DUB) z 24 godzinnej zbiórki moczu oraz parametry wydolności nerek: kreatyninę (kr) i klirens kreatyniny (CR-CI). Mierzono wartości ciśnienia tętniczego (RR) w warunkach ambulatoryjnych i podczas wizyt w Poradni Chorób Nerek (PChN). Przypadek 1. Chora 25-letnia, z PKZN rozpoznany w 1996, po sterydoterapii w pulsach a następnie doustnie z przejściowym efektem w postaci obniżenia DUB do 0,7 g, CR-CI ok. 60 ml/min. i kr. 1,2-1,7 mg/dl. Wartości RR wymagały terapii hipotensyjnej skojarzonej (w tym IKA). Pod opieką PChN od 2001 r. W badaniach DUB od 2,68 do 5,23 g, kr. 1,3-1,6 mg/dl, RR stopniowo obniżono do 130/80 mmHg. W 2002 r. do benazeprilu 20 mg dołączono losartan 50 mg. Po 2 miesiącach DUB wynosił 0,36 g, kreatynina 1,57 mg/dl, CR-CI 80 ml/min. DUB w okresie 12 miesięcy po włączeniu terapii łączonej od 0,53 do 0,79 g, kreatynina około 1,6 mg/dl. Przypadek 2. Chora 26-letnia z rozpoznany w 1991 r. PKZN, po leczeniu sterydami dożylnie i doustnie bez istotnego efektu. Obserwowano pogorszenie funkcji nerek pomimo leczenia m.in. sterydami przez 18 miesięcy i IKA. Wartości RR wymagały terapii hipotensyjnej. DUB przed włączeniem terapii łączonej od 1,68 do 5,01 g, kreatynina 1,45-1,67 mg/dl, RR około 130/80 mmHg. W 2003 r. zmieniono benazepril 10 mg na lisinopril 10 mg i losartan 25 mg. Po 2 miesiącach DUB 0,62 g, kr. 2,1 mg/dl, CR-CI 36 ml/min. DUB w okresie 12 miesięcy od włączenia terapii łączonej od 0,75 do 1,0 g, kreatynina około 1,7 mg/dl, CR-CI od 38-54 ml/min. Wnioski: W obu przypadkach po zastosowaniu terapii łączonej stwierdzono znaczne obniżenie DUB. Efekt ten utrzymywał się po 12 miesiącach. CR-CI i poziom kreatyniny nie uległy istotnym zmianom. Wśród pacjentów z PKZN terapia łączona z jednoczesnym zastosowaniem leków z grup IKA i ARA stanowi cenną propozycję terapeutyczną, która w wybranych przypadkach może doprowadzić do szybkiej poprawy stanu chorego.

(NEFROL. DIAL. POL. 2006, 10, 27-30)

Two clinical states of patients with primary glomerulonephritis successfully treated with combined therapy with angiotensin II receptor antagonists (ARB) and angiotensin II converting enzyme inhibitors (ACEI)

Background : Pharmacological inhibition of the renin-angiotensin-aldosteron system (RAAS) constitutes a cornerstone strategy in the management of patients with chronic nephropathies with proteinuria and with chronic renal failure. Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) as well as angiotensin II subtype 1 receptor antagonists have been shown to decrease proteinuria, reduce the local renal inflammatory processes and slow the progression of renal insufficiency. Patients and methods: two clinical states of patients with biopsy proven chronic mesangial glomerulonephritis (Ch-GI), hypertension and slightly impaired

Adres do korespondencji:
Dr med. Marcin Renke
Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych AM
80-211 Gdańsk, ul. Dębinki 7
Tel./Fax: 058 3461186
e-mail: mrenke@amg.gda.pl

renal function were described. Proteinuria as daily urine protein excretion (DPE), serum creatinine and creatinine clearance (CR-CL) were measured. Blood pressure (BP) was measured at home and in the nephrology clinic (NC). Case 1. 25 year old woman with Ch-GI diagnosed in 1996. She had been treated with steroids with temporary effect as decrease of DPE to 0.7 g, CR-Cl was about 60 ml/min. and serum creatinine 1.2-1.7 mg/dl. Hypertension was treated with several antihypertensive drugs (with ACEI). She has been in NC since 2001. DPE between 2.68-5.23 g, serum creatinine 1.3-1.6 mg/dl, BP about 130/80 mmHg. In 2002 she was treated with benazepril 20 mg daily and losartan 50 mg per day was started. After 2 months of combined therapy DPE fell to 0.36 g, serum creatinine was stable at 1.57 mg/dl and CR-Cl 80 ml/min. During the 12 months' therapy with combination of losartan and benazepril DPE was between 0.53-0.79 g, serum creatinine 1.6 mg/dl. Case 2. 26 year old woman with Ch-GI diagnosed in 1991. She had been treated for 18 months with steroids and ACEI without any positive effect. Renal function gradually declined. Before we started the combined therapy DPE was between 1.68-5.01 g, serum creatinine 1.45-1.67 mg/dl, BP about 130/80 mmHg. In 2003 benazepril 10 mg was changed by lisinopril 10 mg and losartan 25 mg daily. After 2 months of combined therapy DPE had fallen to 0.62 g, serum creatinine 2.1 mg/dl and CR-Cl 36 ml/min. During the 12 months' therapy with combination of losartan and benazepril DPE was between 0.75-1.0 g, serum creatinine was stable at about 1.6 mg/dl. Conclusions: In both patients after starting the combined therapy with ACEI and ARB we observed considerable decreases in DPE. These effects were stable after 12 months of treatment, also CR-Cl and serum creatinine was unchanged during this time. In patients with Ch-GI the combined therapy with ACEI and ARB may be beneficial and may offer an additional anti-proteinuric effect, leading to a dramatic improvement of patients' health. (NEPHROL. DIAL. POL. 2006, 10, 27-30)

Wstęp

Rola układu renina-angiotensyna aldosteron (RAA) jest kluczowa w regulacji ciśnienia tętniczego, utrzymaniu homeostazy wodno-elektrolitowej oraz procesach związanych ze wzrostem i proliferacją komórek. Układ RAA jest odpowiedzialny za utrzymanie stałej objętości płynu wewnątrznaczyniowego oraz systemowego ciśnienia krwi. Angiotensyna II (Ang II), która jest głównym efekтором układu RAA prowadzi do obkurczenia naczyń krwionośnych oraz nasilenia reabsorpcji sodu w cewkach nerkowych. Dochodzi do tego bezpośrednio lub poprzez pobudzenie układu adrenergicznego oraz zwiększenie produkcji aldosteronu i wazopresyny [25,26]. Niezależnie od systemowego układu RAA, Ang II jest również produkowana w tkankach wielu narządów takich jak płuca, serce, mózg, jądra oraz w ścianach naczyń krwionośnych. Stwierdzono, że do syntezy Ang II dochodzi również w nerkach [2]. Rola tkankowej syntezy Ang II oraz fizjologiczne mechanizmy regulujące ten proces są do tej pory niewyjaśnione. Wydaje się jednak, że tkankowy układ RAA odgrywa istotną rolę w regulacji ciśnienia tętniczego, hemodynamiki wewnątrznerkowej oraz w procesach związanych z rozwojem i progresją chorób nerek [3].

Przewlekłe pobudzenie układu RAA może prowadzić do niekorzystnych następstw w układzie sercowo-naczyniowym. Ponadto wykazano, że Ang II odgrywa kluczową rolę w procesach związanych z uszkodzeniem nerek oraz rozwojem i progresją przewlekłej ich niewydolności.

Efekty działania układu RAA zmniejszają inhibitory konwertazy angiotensyny II (IKA) i antagoniści receptora AT-1 (ARA). Ograniczają one efekty biologiczne związane z aktywacją receptorów AT-1. IKA działają poprzez hamowanie aktywności podstawowego enzymu układu RAA, konwertujące-

go angiotensynę (KA) i zmniejszenie syntezy Ang II. Blokada ta nie jest jednak zupełna z powodu syntezy Ang II szlakami enzymatycznymi niezależnymi od KA, jak również zjawiska określanego jako „ucieczka od IKA”, to jest oporności na działanie IKA. Może do niej dojść u części pacjentów po pewnym czasie skutecznego leczenia. ARA blokują wiązanie Ang II z ich najważniejszym receptorem, przy zachowanej syntezie peptydu [22].

Nefroprotektoryjny potencjał IKA i ARA przypisuje się głównie w zmniejszeniu ciśnienia wewnątrzkręgosłupowego oraz białkomoczu, które są uważane za czynniki sprzyjające progresji chorób nerek [17]. Wykazano, że tzw. „nerkowe” efekty leków hamujących układ RAA są niezależnie od ich działania hipotensyjnego. Stwierdzono też, że IKA, jak i ARA wykazują przewagę nad innymi lekami hipotensyjnymi w zakresie zmniejszenia białkomoczu. [22].

Wprowadzenie leków hamujących układ RAA do terapii pacjentów z uszkodzeniem nerek doprowadziło do zwolnienia tempa progresji ich niewydolności. Nie udało się jednak, jak do tej pory całkowicie zahamować jej postępu. Skłania to do poszukiwań nowych strategii leczenia. Racjonalnym rozwiązaniem jest zastosowanie terapii łączonej z udziałem IKA i ARA. Potencjalne korzyści takiego połączenia wynikają z:

- (1) podwójnej a tym samym pełniejszej blokady układu RAA na poziomie syntezy Ang II i jej oddziaływania na receptory AT-1,
- (2) zapobiegania stymulacji receptorów AT-2,
- (3) potencjalnie korzystnych działań bradykininy [21].

Opis przypadku 1:

Chora 25-letnia D.P. pod opieką Poradni Chorób Nerek AMG od 29.10.2001 z rozpoznaniem na podstawie biopsji nerki przewlekłym kłębkowym

mesangialno-rozplemowym zapaleniem nerek w okresie rozpoczynającej się ich niewydolności oraz nadciśnieniem tętniczym.

W 1996 roku chora była hospitalizowana w Centralnym Szpitalu Kolejowym w Warszawie-Międzylesiu z powodu nadciśnienia tętniczego (wartości maksymalne do 240/140 mmHg) i białkomoczu (dobowa utrata białka-DUB 6 g), wartości kreatyniny w surowicy wynosiły 147 μ mol/l, albumina 31 g/l, cholesterol 5,8 mmol/l. W wykonanym USG nerki opisano jako bez zmian. Zastosowano leczenie hipotensyjne: Nifedypina, Propranolol, Prazosyna oraz wykonano biopsję nerki. Po otrzymaniu wyniku badania (11010/6680/96) Wn. *Glomerulonephritis mesangialis proliferativa* o średnim nasileniu, z tendencją do szkliwienia kłębków z towarzyszącym zapaleniem śródmiąższowym zastosowano leczenie pulsami Solu-Medrolu 3 x 0,6 g, a następnie Encorton w dawce 0,5 mg/kg (35 mg) przez 6 miesięcy i Enarenal 2 x 10 mg. Kontrolne badanie DUB po leczeniu 0,6 g. Pacjentka okresowo kontrolowana w Poradni w Międzylesiu. W 2000 roku służbowo przebywała za granicą, skąd wróciła z powodu złej kontroli ciśnienia tętniczego i obrzęków okolicy twarzy i kończyn dolnych. Po przyjeździe krótkotwale hospitalizowana na oddziale wewnętrznym w Pucku w sierpniu 2001 r., a następnie skierowana do Poradni Chorób Nerek w Gdańsku. W badaniach przy przyjęciu DUB 1,37-3,79 g, kreatynina 1,3-1,4 mg/dl, RR około 150/100 mmHg kontrolowane perindopilem 4 mg, nitrendypiną, doxazosyną i furosemidem. Stopniowo osiągnięto dobrą kontrolę RR (<130/80 mmHg), zwiększając dawki leków i zmieniając nitrendypinę na amlodypinę oraz perindopril na benazepril. Pomimo stosowania tego ostatniego leku w maksymalnej dawce (20 mg) DUB wynosił od 2,94 do 5,23 g, a kreatynina w surowicy 1,5-1,6 mg/dl. W sierpniu 2002 r. dołączono do leczenia losartan 50 mg dziennie i przy niezmiennych wartościach

ciśnienia tętniczego obserwowano spadek DUB do 0,36 g. Następne oznaczenia DUB w ciągu 12 miesięcy wynosiły od 0,53 do 0,79 g, a wartości kreatyniny pozostały na poziomie około 1,6 mg/dl.

Opis przypadku 2

Chora 26-letnia K.P. pod opieką Poradni Chorób Nerek AMG od 1990 roku z rozpoznaniem na podstawie biopsji nerki (1991) i rebiopsji (1998) przewlekłym kłębkowym mesangialno-rozplemowym zapaleniem nerek w okresie rozpoczynającej się ich niewydolności oraz nadciśnieniem tętniczym. W badaniach dodatkowych w 1998 r. stwierdzano RR 130/80 mmHg DUB 5,8 g i 3,05 g, kreatynina 0,8-1,2 mg/dl, klirens kreatyniny 68 ml/min. Do leczenia włączono puls Solu-Medrolu 3 x 1 g (i.v.) i następnie Encorton 30 mg (0,5 mg/kg), dawkę leku stopniowo obniżano do 10 mg po 6 miesiącach od rozpoczęcia terapii. W kontrolnych badaniach DUB 3,2-4,0 g, zlecono Enalapril 5 mg/dobę, po 18 miesiącach odstawiono sterydoterapię. Kontrolne DUB bez Encortonu 4,3 g. W kolejnych latach pacjentka była leczona w monoterapii losartanem 25-50 mg lub benazeprilem 10 mg, w tym czasie wartości klirensu kreatyniny stopniowo obniżyły się do około 40 ml/min., kreatynina w surowicy 1,5-1,6 mg/dl, RR 110/70-130/80 mmHg a wartości DUB 1,7-6,7 g. W styczniu 2003 r. zastosowano terapię łączoną (lisinopril 10 mg i losartan 25 mg). Kontrolne wartości DUB 0,62 g, klirens kreatyniny 36 ml/min, kreat 2,1 mg/dl i wartości RR 120/80 mmHg. Po 12 miesiącach leczenia DUB wynosił 0,78 g, klirens kreatyniny 42 ml/min, a kreatynina w surowicy 1,9 mg/dl.

Wszystkie oznaczenia były wykonywane standardowymi metodami.

Omówienie

Hamowanie układu renina-angiotensyna pozwala na zwolnienie tempa utraty funkcji nerek wśród chorych z przewlekłymi nefropatiami [4]. Od kilku lat terapia oparta na IKA jest preferowanym leczeniem nadciśnienia i standardowym postępowaniem nefroprotektoryjnym wśród chorych z różnymi typami nefropatii [8,10]. Wiadomo również, że blokery receptora dla Angiotensyny II (ARA) są alternatywną klasą leków hamujących układ RAA [7]. Nowe badania sugerują, że ARA mają również właściwości nefroprotektoryjne podobnie jak IKA [16] oraz, że terapia łączona tymi lekami może przynieść jeszcze większe korzyści niż podawanie leków z obu grup osobno. Opublikowane niedawno wyniki badania COOPERATE wykazały po raz pierwszy, że terapia łączona zastosowana u pacjentów z uszkodzeniem nerek pochodzenia nie-cukrzycowego zwalnia tempo progresji niewydolności nerek w porównaniu do chorych leczonych IKA lub ARA w monoterapii [11].

W przeprowadzonych wcześniej badaniach stwierdzano zmniejszanie się białkomoczu wśród chorych z nadciśnieniem tętniczym [12], IgA nefropatią [13], nefropatią cukrzycową [1] i niecukrzycowymi przewlekłymi chorobami nerek [5]. Również badania przeprowadzone w naszym ośrodku potwierdzają obniżanie się DUB pod wpływem stosowanych ARA i IKA i nie odbiegają od tych, które uzyskano w wymienionych badaniach. Obniżenie DUB po ARA od 28%

Tabela I

Wybrane parametry oznaczane u chorych D.P. i K.P. przed oraz po 2 i 12 miesiącach od włączenia terapii łączonej IKA i ARA.

Parameters before and after 2 and 12 months treatment with combined therapy.

	parametr	włączenie IKA+ARA	2 miesiące po IKA+ARA	12 miesięcy po IKA+ARA
Chora D.P.	DUB g/24 godz.	2,94	0,36	0,79
	kreatynina mg/dl	1,5	1,6	1,6
	klirens kreatyniny ml/min	82	81	72
	potas mmol/l	4,3	4,5	5,0
	RR mmHg	130/90	130/90	135/95
Chora K.P.	DUB g/24 godz.	4,37	0,62	0,78
	kreatynina mg/dl	1,6	2,1	1,9
	klirens kreatyniny ml/min	44	36	42
	potas mmol/l	4,5	5,5	5,1
	RR mmHg	110/75	120/80	115/80

do 55,5% i po IKA od 38% do 61%. Podobne wyniki uzyskał Andersen i wsp. [1] oraz Russo i wsp. [19] u pacjentów z nefropatią cukrzycową i chorych z IgA nefropatią. Uodowodnił on, że kombinacja ARA i IKA wśród chorych z IgA nefropatią powoduje większe obniżenie białkomoczu niż każdy z leków stosowanych osobno. Może to potwierdzać niezależne od działania hipotensyjnego korzystne działanie tych leków poprzez hamowanie układu RAA na zmniejszanie się białkomoczu. Podobne wyniki przedstawił Zoccali i wsp. [27] badając pacjentów z przewlekłymi chorobami nerek o różnej etiologii oraz Hebert i wsp. [6], który przeprowadził swoje badania wśród chorych z nefropatią cukrzycową. Dane te znalazły potwierdzenie w pierwszym wieloośrodkowym badaniu, które zostało przeprowadzone przez *European Group for the Investigation of Valsartan in Chronic Renal Diseases* [18]. Przedstawione przez nas przypadki potwierdzają tezę o korzystnym wpływie terapii łączonej ARA i IKA. Leki te u części pacjentów mogą doprowadzić do istotnej poprawy ich stanu zdrowia. Wartości DUB uległy odpowiednio obniżeniu po 2 miesiącach o 87,7% i 85,8% oraz po 12 miesiącach o 73,1% i 82,2%. Wartości te znacznie przekraczają średnie wartości obniżenia DUB uzyskane w dotychczasowych badaniach. Istnieje najprawdopodobniej pewna grupa chorych z PKZN, wśród których zastosowanie terapii łączonej może przynieść szczególne korzyści. Być może dalsze poznanie mechanizmów odpowiedzialnych za stopień nasilenia białkomoczu, pozwoli na indywidualizację leczenia nefroprotektoryjnego. Biorąc pod uwagę tezę o toksyczności samego białkomoczu wielkość jego obniżenia może mieć istotne znaczenie dla rokowania chorego. Należy podkreślić, że uzyskany spadek DUB utrzymywał się przez 12 miesięcy od rozpoczęcia terapii, przy stabilnych wartościach kreatyniny w surowicy i klirensu kreatyniny.

Na podstawie przeprowadzonych badań i danych z literatury racjonalnym rozwiązaniem wydaje się zastosowanie terapii łączonej z udziałem IKA i ARA wśród wszystkich chorych z PKZN, którzy nie mają istotnych przeciwwskazań do stosowania tego typu terapii. Podwójna blokada układu RAA skutkuje większą redukcją białkomoczu niż mono-

noterapia przy porównywalnym obniżeniu ciśnienia tętniczego.

Odrębnym zagadnieniem pozostaje ustalenie optymalnego dawkowania ARA i IKA w terapii nefroprotektoryjnej. Powszechnie zaleca się dawki tych leków stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Badania przeprowadzone w naszym ośrodku wykazały, że nawet niewielkie dawki IKA lub ARA (losartan 25 mg, enalapril 10 mg), nie wpływające znamienne na obniżenie ciśnienia tętniczego, powodują redukcję białkomoczu [23,24]. Również analizując opisane przypadki, dawki leków zastosowanych w terapii łączonej były niskie lub ewentualnie standardowe w przypadku IKA. Wpływ na stosowane dawki leków ma m.in. cena ARA, która z powodu braku refundacji jest stosunkowo wysoka i wymusza stosowanie dawek leków niższych od powszechnie zalecanych. Pomimo to u wybranych chorych leczenie to może być bardzo skuteczne. Należy jednak wspomnieć, że w innych badaniach uodowodniono, że zmniejszenie białkomoczu, a także ograniczenie zmian zapalnych i włóknienia nerek jest proporcjonalne do dawki zastosowanych leków [5,14]. Dlatego też coraz częściej zaleca się obecnie stosowanie maksymalnych dawek hipotensyjnych IKA i/lub ARA zarówno w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej. Należy jednak pamiętać o konieczności monitorowania wartości stężenia potasu w osoczu u pacjentów przed i po włączeniu ARA i IKA, szczególnie wśród chorych z nefropatią cukrzycową i upośledzoną funkcją nerek, którzy są szczególnie narażeni na wystąpienie hiperkaliemii.

Odrębnym zagadnieniem jest terapia pacjentów, którzy nie tolerują wysokich dawek IKA lub ARA z powodu niedociśnienia lub też objawów ubocznych związanych z stosowaniem tych leków. Nie ma jak do tej pory wytycznych, co do optymalnego leczenia nefroprotektoryjnego w tej grupie chorych. Niedawno zakończono w naszym ośrodku badania wykazały, że skojarzone leczenie bardzo małymi dawkami IKA i ARA (losartan 25 mg, benazepril 5 mg) zastosowane u pacjentów z pierwotnymi kłębuszkowymi zapaleniami nerek daje lepsze efekty w aspekcie zmniejszenia białkomoczu oraz ograniczenia uszkodzenia cewek nerkowych niż te same leki stosowane w mono-

terapii w dawkach dwukrotnie większych [15,20]. Biorąc pod uwagę fakt, że do podobnych wniosków można dojść analizując wyniki niektórych badań eksperymentalnych, wydaje się, że łączenie IKA i ARA w dawkach małych niewątpliwie posiada przewagę nad monoterapią w dawkach wyższych [9].

Wnioski

1. Łączne podawanie ARA i IKA u opisanych chorych przyniosło znaczące korzyści w postaci znacznego obniżenia DUB przy braku wpływu stosowanego leczenia na funkcję nerek rozumianą jako zmiany w klirensie kreatyniny czy poziomie kreatyniny w surowicy krwi.

2. Przedstawione wyniki wskazują, że działanie IKA wraz z ARA zależy nie tylko od ich działania hipotensyjnego, ale również właściwości plejotropowych tych leków.

Piśmiennictwo

1. Andersen S., Tarnow L., Rossing P. et al.: Renoprotective effects of angiotensin II receptor blockade in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2000, 57, 601.
2. Bader M., Peters J., Baltatu O. et al.: Tissue renin-angiotensin system: new insights from experimental animal models in hypertension research. *J. Mol. Med.* 2001, 79, 76.
3. Danser A.: Local renin-angiotensin systems: the unanswered questions. *Int. J. Bioch. Cell Biol.* 2003, 35, 759.
4. El Nahas A.M.: Renal scarring: the role of angiotensin II. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1995, 10, 28.
5. Gansevoort R., De Zeeuw D., De Jong P.: Is the antiproteinuric effect of ACE inhibition mediated by interference in the renin-angiotensin system? *Kidney Int.* 1994, 45, 861.
6. Hebert L.A., Falkenhain M.E., Nahman N.S. et al.: Combination ACE inhibitor and angiotensin II receptor antagonist therapy in diabetic nephropathy. *Am. J. Nephrol.* 1999, 19, 1.
7. Hollenberg N.K.: Impact of Angiotensin II on the kidney: does an angiotensin II receptor blocker make sense? *Am. J. Kidney Dis.* 2000, 36, 18.
8. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch. Intern. Med.* 1997, 157, 2413.
9. Komine N., Khang S., Wead L. et al.: Effect of combining an ACE inhibitor and an angiotensin II receptor blocker on plasma and kidney tissue angiotensin II levels. *Am. J. Kidney Dis.* 2002, 39, 159.
10. Maschio G., Alberti D., Janin G. et al.: Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1996, 334, 939.
11. Nakao N., Yoshimura A., Morita H. et al.: Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003, 361, 117.
12. Nielsen S., Dollerup J., Nielsen B. et al.: Losartan reduces albuminuria in patients with essential hypertension. An enalapril controlled 3 months study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1997, 12, 19.
13. Perico N., Remuzzi A., Sangalli F. et al.: The antiproteinuric effect of angiotensin antagonism in human IgA nephropathy is potentiated by indometacin. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1998, 9, 2308.
14. Peters H., Border W., Noble N.: Targeting TGF-beta overexpression in renal disease: maximizing the antifibrotic action of angiotensin II blockade. *Kidney Int.* 1998, 54, 1570.
15. Renke M., Tylicki L., Rutkowski P. et al.: Low-dose dual blockade of the renin-angiotensin system improves tubular status in nondiabetic proteinuric patients. *Scan. J. Nephrol. Urol.* 2005, 39, 511.
16. Ripplin J., Bain S.C., Barnett A.H.: Rationale and design of diabetics exposed to telmisartan and enalapril (DETAIL) study. *J. Diab. Compl.* 2002, 16, 195.
17. Ruggenenti P., Perna A., Mosconi L. et al.: Urinary protein excretion rate is the best independent predictor of ESRF in non-diabetic proteinuric chronic nephropathies. *Kidney Int.* 1998, 53, 1209.
18. Ruilope L.M., Aldigier J.C., Ponticelli C. et al.: on behalf of the European Group for the Investigation of Valsartan in Chronic Renal Disease: Safety of the combination of valsartan and benazepril in patients with chronic renal diseases. *J. Hypertension* 2000, 18, 89.
19. Russo D., Pisani A., Balletta M.M. et al.: Additive antiproteinuric effect of converting enzyme inhibitor and losartan in normotensive patients with IgA nephropathy. *Am. J. Kidney Dis.* 1999, 33, 851.
20. Rutkowski P., Tylicki L., Renke M. et al.: Low-dose dual blockade of the renin-angiotensin system in patients with primary glomerulonephritis. *Am. J. Kidney Dis.* 2004, 43, 260.
21. Taal M., Brenner B.: Combination ACEI and ARB therapy: additional benefit in renoprotection. *Curr Opin. Nephrol. Hypertens.* 2002, 11, 377.
22. Taal M., Brenner B.: Renoprotective benefits of RAS inhibition: from ACEI to angiotensin II antagonists. *Kidney Int.* 2000, 57, 1803.
23. Tylicki L., Renke M., Rutkowski P. et al.: Short-term effects of angiotensin II receptor blockade in patients with primary glomerulonephritis - pilot study. *J. Ren. Nutr.* 2002, 12, 122.
24. Tylicki L., Rutkowski P., Renke M. et al.: Renoprotective effect of small doses of losartan and enalapril in patients with primary glomerulonephritis. *Am. J. Nephrol.* 2002, 22, 356.
25. Weir M., Dzau V.: The renin-angiotensin-aldosterone system: a specific target for hypertension management. *Am. J. Hypertens* 1999, 12, 205.
26. Wolf G., Butzmann U., Wenzel U.: The renin-angiotensin system and progression of renal disease: from hemodynamics to cell biology. *Nephron Physiol.* 2003, 93, 3.
27. Zoccali C., Valvo E., Russo D., et al.: Antiproteinuric effects of losartan in patients with chronic renal diseases (letter). *Nephrol. Dial. Transplant.* 1997, 12, 234.