

## Нефропротективная стратегия в лечении артериальной гипертензии как современная общемедицинская задача

Подзолков В. И., Брагина А. Е., Ишина Т. И., Брагина Г. И., Васильева Л. В.

Современное население характеризуется высокой распространенностью факторов риска развития хронической болезни почек: артериальной гипертензии, сахарного диабета, ожирения, метаболического синдрома, гиподинамии, курения. Все это вместе с прогрессивным старением определяет нарастание заболеваемости хронической болезнью почек. Развитие тяжелых, инвалидизирующих и дорогостоящих осложнений, тесная связь с потенциально фатальными сердечно-сосудистыми заболеваниями делают это заболевание социально и экономически значимой проблемой. Лечение хронической болезни почек на далеко зашедших стадиях входит в обязанности врача-нефролога. Однако, успех превентивных вмешательств напрямую зависит от срока их начала, что делает актуальным выявление заболевания и начала превентивных вмешательств на наиболее ранних, доклинических стадиях, в том числе, в группах повышенного риска его развития. Использование врачами широкого спектра специальностей (терапевтами, врачами общей практики, кардиологами, геронтологами, нефрологами, эндокринологами) имеющих нефропротективных подходов может позволить существенно улучшить прогноз как лиц с риском развития дисфункции почек, так и с уже имеющимся заболеванием. В обзоре приводятся данные о клинической и лабораторной эффективности применения блокаторов ренин-ангиотензиновой системы, а также комбинации блокаторов рецепторов ангиотензина II с дигидропиридиновыми антагонистами кальция. На примере использования комбинации блокатора рецепторов ангиотензина II ирбесартана и амлодипина продемонстрированы возможности нефропротективного вмешательства у пациентов с дисфункцией почек разной степени выраженности.

**Российский кардиологический журнал. 2018;23(12):107–118**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-107-118>

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек, нефропротекция, фиксированные комбинации, амлодипин, блокаторы ангиотензиновых рецепторов.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России, Москва, Россия.

Подзолков В. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии № 2 лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-0758-5609, Брагина А. Е.\* — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 2 лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-2699-1610, Ишина Т. И. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии № 2 лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-7720-0770, Брагина Г. И. — к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-0558-7096, Васильева Л. В. — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии № 2 лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-5730-7837.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
anna.bragina@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АК — антагонист кальция, АУ — альбуминурия, БА — блокатор рецепторов к ангиотензину II, ДИ — доверительный интервал, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, МАУ — микроальбуминурия, ОР — относительный риск, ОШ — отношение шансов, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, РКИ — рандомизированное контролируемое исследование, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТСБП — терминальная стадия болезни почек, ФР — факторы риска, ХБП — хроническая болезнь почек.

Рукопись получена 18.09.2018

Рецензия получена 12.11.2018

Принята к публикации 19.11.2018



## Nephroprotective strategy in the treatment of hypertension as a modern general medical problem

Podzolkov V. I., Bragina A. E., Ishina T. I., Bragina G. I., Vasilyeva L. V.

The current population is characterized by a high prevalence of risk factors for the development of chronic kidney disease: hypertension, diabetes, obesity, metabolic syndrome, physical inactivity, smoking. The development of severe complications and a close connection with potentially fatal cardiovascular disorders make this disease a socially and economically significant problem. Treatment of chronic kidney disease in advanced stages belong to nephrologist duties. However, the success of preventive interventions depends on the time of their onset, which makes it relevant to identify the disease. The use of nephroprotective approaches by physicians of different specialties (general practitioners, cardiologists, gerontologists, nephrologists, endocrinologists) can significantly improve the prognosis of both those at risk of developing renal dysfunction and the existing disease. The review presents data on the clinical and laboratory efficacy of angiotensin-renin blocker use, as well as the combination of angiotensin II receptor blockers with calcium antagonists. Using the combination of the angiotensin II receptor blocker irbesartan and amlodipine as an example, we demonstrated the possibilities of nephroprotective therapy in patients with renal dysfunction.

**Russian Journal of Cardiology. 2018;23(12):107–118**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-107-118>

**Key words:** arterial hypertension, chronic kidney disease, nephroprotection, fixed combinations, amlodipine, angiotensin receptor blockers.

**Conflicts of interest:** nothing to declare.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia.

Podzolkov V. I. ORCID: 0000-0002-0758-5609, Bragina A. E. ORCID: 0000-0002-2699-1610, Ishina T. I. ORCID: 0000-0001-7720-0770, Bragina G. I. ORCID: 0000-0002-0558-7096, Vasilyeva L. V. ORCID: 0000-0001-5730-7837.

**Received:** 18.09.2018 **Revision Received:** 12.11.2018 **Accepted:** 19.11.2018

По данным официальной статистики Всемирной организации здравоохранения артериальную гипертензию (АГ) с уровнем артериального давления (АД) свыше 140 и/или 90 мм рт.ст. имеют более миллиарда взрослых людей [1]. Снижение пороговых уровней АД приведет к увеличению количества лиц с его повышенными цифрами. Эпидемиологические данные, приведенные в Американских рекомендациях по профилактике, выявлению и лечению АГ 2017г, указывают на то, что при уменьшении пороговых значений АД до 130 и/или 80 мм рт.ст., распространенность АГ с США увеличится с 31 до 48% среди мужчин и с 32 до 48% среди женщин [2]. Несмотря на значительные успехи в лечении АГ, связанная с ней смертность не снижается. Более того, в США этот показатель вырос на 10,5% в период с 2005 по 2015г, в результате чего она достигла 37,5%. Прогнозируется, что к 2035г прямые затраты, обусловленные высоким АД, будут составлять более 220 млрд долларов [3].

С АГ связано наибольшее количество смертельных случаев вследствие ишемической болезни сердца, инсульта и терминальной стадии болезни почек (ТСБП) [4]. Однако, если профилактика развития сердечно-сосудистых осложнений АГ является предметом широкого обсуждения с середины XX века, то поражение почек в течение долгого времени рассматривалось с сугубо нефрологических позиций. Однако в последние десятилетия эта проблема также приобрела общемедицинский характер по ряду причин. Во-первых, это связано с появлением и развитием концепции хронической болезни почек (ХБП). Во-вторых, существенным фактором является повсеместный рост распространенности как самой ХБП, так ее основных факторов риска (ФР). В-третьих, большое значение имеет широкое внедрение надежных, воспроизводимых и доступных любому врачу методов скрининга наиболее ранних проявлений поражения почек. И наконец, в-четвертых, разработаны и обоснованы эффективные нефропротективные методы, которые могут использоваться не только в высокоспециализированных учреждениях, но и на базовом уровне первичного звена здравоохранения, что позволяет ожидать существенный положительный социальный и экономический эффект.

### Концепция ХБП

Концепция ХБП была впервые сформулирована в 2002г экспертами группы KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) [5], в последующем была адаптирована к реалиям российского здравоохранения в 2013г [6]. Выход в свет этих рекомендаций не только расширил представления о поражении почек, но и поднял вопрос о том, что ХБП является не столько исходом различных заболеваний, сколько предиктором развития значимых сердечно-сосудис-

тых событий, существенно влияющим на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность [7].

Во многих исследованиях показано, что структурные изменения сердечно-сосудистой системы развиваются более чем у половины лиц даже с умеренной дисфункцией почек [8]. Наличие ХБП является важным ФР развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий, а сочетание ХБП с АГ повышает этот риск в еще большей степени, особенно, при наличии протеинурии [9]. По данным официальной статистики Medicare в США больные ХБП имеют в два раза чаще сердечно-сосудистые заболевания по сравнению с лицами без ХБП (65% по сравнению с 32%). Распространенность сердечной недостаточности возрастает с увеличением тяжести ХБП. Так, пациенты с 4-5 стадиями ХБП имеют сердечную недостаточность в 40% случаев [10].

Механизм поражения сердечно-сосудистой системы при ХБП связывают с нарушением элиминирующей функции почек. Это сопровождается накоплением эндотелий-повреждающих факторов и усилением неблагоприятного действия на сердечно-сосудистую систему традиционных ФР (АГ, инсулинорезистентности, гиперлипидемии). При снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> проявляются специфические ФР, среди которых следует отметить нарушения фосфорно-кальциевого обмена, синдрома белково-энергетической недостаточности, анемии, хронического воспаления, гиперурикемии. Высказывают предположения о роли новых ФР таких, как уровня в сыворотке крови фосфора, кальция, гемоглобина, альбумина, паратиреоидного гормона, фактора роста фибробластов 23, белка Klotho [11].

В связи с этим, общепризнанным считается факт тесной взаимосвязи сердечно-сосудистого и почечного континуумов [12]. Нередко говорят о “кардиоренальном синдроме” или “кардиоренальном континууме”. Под этим термином понимают нарушения, которые развиваются в сердце в ответ на изменения в почках, а также противоположную ситуацию, когда патологические изменения сердечно-сосудистой системы становятся триггером почечных нарушений [13].

### Эпидемиология ХБП

Пристальное внимание к проблеме ХБП, как было отменено выше, обусловлено не только осознанием ее важности, но и повсеместным увеличением количества лиц, страдающих ХБП. Это отчасти связывают с широким внедрением доступных формул расчета СКФ. Наравне с этим отмечается реальный рост распространенности ХБП вследствие множества причин: глобального старения населения, нарастания заболеваемости метаболическими расстройствами (сахарный диабет (СД), ожирение, гиперурикемия),

АГ, увеличением потребления нестероидных противовоспалительных препаратов. По данным ежегодного отчета европейского регистра ERA-EDTA, который ведется с 1971г, количество пациентов, нуждающихся в заместительной почечной терапии (диализ и/или трансплантация почки), постоянно увеличивается. Этот показатель составлял 118 пациентов на миллион населения в год в 1980г, 224 — в 1990г, 583 — в 1999г, 741 — в 2010г и 924 — в 2014г [14]. При этом подчеркивается, что эти данные получены из 35 европейских стран, данные еще 7 стран не включены в регистр, в том числе, Германии и России, что может внести существенный вклад в общую статистику.

Распространенность ХБП и основных ее маркеров в России изучена в нескольких работах. В эпидемиологическом исследовании ЭССЕ-РФ снижение скорости СКФ  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, рассчитанной по формуле СКД-ЕРІ, было выявлено у 76,8% женщин и 23,2% мужчин [15]. Частота снижения СКФ и высокой/очень высокой альбуминурии, полученные в неинтервенционной наблюдательной многоцентровой программе ХРОНОГРАФ, результаты которой опубликованы в 2017г, составила 49,4% среди пациентов с АГ в сочетании или без СД 2 типа, в том числе СКФ  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> — у 34,8% пациентов, альбуминурия  $>30$  мг/г — у 32,6% пациентов [16].

### Стратегия скрининга и нефропротекции при ХБП

Несмотря на то, что по данным проспективных клинических исследований нефропротективная терапия позволяет снизить риск развития ТСБП на 25-50%, выявлению ранних стадий ХБП уделяется недостаточное внимание, в результате чего пропускается наиболее благоприятное время для начала нефропротективного лечения. В связи с этим, особое значение в профилактике развития и прогрессирования ХБП имеет ее ранняя диагностика.

Тем не менее, в крупномасштабном исследовании Hallan SI, et al. 2006г, в котором было обследовано более 65 тыс. лиц, было показано, что наиболее рациональной с популяционной точки зрения тактикой выявления ХБП является скрининговое обследование пациентов с АГ, СД и в возрасте старше 55 лет [17]. Именно этим подходом следует руководствоваться в своей ежедневной клинической практике любому врачу, сталкивающемуся с подобной категорией пациентов: терапевту, кардиологу, геронтологу, эндокринологу.

**Немедикаментозная терапия.** Нефармакологические методы направлены, главным образом, на устранение модифицируемых ФР. Исходя из имеющихся рекомендаций, к модифицируемым ФР относятся АГ, СД, гиперхолестеринемия, ожирение, курение, малоактивный образ жизни, злоупотребление анальгетиками, недостаточное употребление воды. Показано, что курение является дозозависимым ФР снижения

СКФ и появления АУ [18, 19]. По данным отечественных авторов [20], распространенность и значимость этих факторов крайне высока в российской популяции.

Адекватный питьевой режим следует рассматривать в качестве важного компонента немедикаментозной нефропротекции. Недостаточное потребление жидкости приводит к гиповолемии, ограничению перфузии почек и, как следствие, активации ренин-ангиотензиновой системы и системы аргинин-вазопрессин [21, 22].

Диетические мероприятия, обладающие нефропротективными свойствами, включают ограничение потребления поваренной соли, что обладает не только антигипертензивным эффектом, но и способствует снижению протеинурии и повышению эффективности таких групп препаратов, как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II 1 типа (БРА) [11].

Бесконтрольный прием анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов также рассматривается в качестве ФР развития ХБП. Препараты этой группы оказывают токсическое действие на эпителий почечных канальцев и могут способствовать их ишемии вследствие нарушения синтеза простагландинов [23]. Так, полный запрет безрецептурной продажи этих препаратов в Австралии и многих европейских странах привел к снижению в несколько раз доли пациентов с анальгетической нефропатией среди лиц, поступающих на диализ или трансплантацию почки [11].

Тем не менее, основными ФР нарушения функции почек являются АГ и СД. Данные крупнейшего популяционного регистра NHANES III свидетельствуют о том, что распространенность дисфункции почек в общей популяции составляет 6,8%, при наличии АГ достигает 15,2%, а при сочетании АГ и СД — 43% [24]. По данным международного наблюдательного исследования i-SEARCH, проведенного в 26 странах и включившего 21050 амбулаторных пациентов с АГ, альбуминурия, как важнейший компонент диагноза ХБП выявляется в 58,4% случаев (минимально 53% в Германии, максимально 71% во Вьетнаме и Индонезии) [25]. И, наоборот, распространенность АГ среди больных ХБП варьирует от 67 до 92% с увеличением этих показателей при снижении СКФ [26]. У 30% пациентов с ХБП регистрируется маскированная АГ, которая сопряжена с увеличением риска прогрессирования ХБП [27, 28].

**Целевое АД при ХБП.** Тесная взаимосвязь между АГ и ХБП, безусловно, поднимает вопрос об оптимальном целевом АД для пациентов с патологией почек. В большинстве существовавших ранее рекомендаций в качестве целевых цифр АД при ХБП рассматривался уровень менее 140/90 мм рт.ст. В то же время при хорошей переносимости более низких

цифр АД допускалась возможность его снижения <130/80 мм рт.ст. у пациентов с тяжелой степенью альбуминурии ( $\geq 300$  мг/сут.) [29].

Более четкое представление о целевых цифрах АД при патологии почек дают результаты нашумевшего исследования Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT), в котором пациенты с ХБП 3 и 4 стадий (СКФ от 20 до <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) составляли 28% от общего количества участников [30]. В исследование были включены 9361 пациент в возрасте  $\geq 50$  лет с уровнем систолического АД (САД)  $\geq 130$  мм рт.ст. и с высоким сердечно-сосудистым риском, который определялся как наличие клинически значимого или субклинического сердечно-сосудистого заболевания, ХБП со СКФ от 20 до <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, уровня 10-летнего риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, рассчитанного по шкале SCORE,  $\geq 15\%$  и возраст  $\geq 75$  лет. В исследование не включались больные СД и пациенты, перенесшие инсульт. Участники исследования были рандомизированы в две группы: интенсивного контроля АД (целевой уровень САД <120 мм рт.ст.) и стандартной терапии (САД <140 мм рт.ст.). В качестве первичной комбинированной конечной точки рассматривались развитие острого коронарного синдрома, инсульта, сердечной недостаточности и смерть от любой сердечно-сосудистой причины. На протяжении наблюдения среднее САД в группе интенсивного контроля составляло 121,5 мм рт.ст., в группе стандартной терапии — 134,6 мм рт.ст., а среднее количество используемых антигипертензивных препаратов 2,8 и 1,8, соответственно. Исследование было досрочно прекращено в среднем через 3,26 года в связи с достоверно более редким развитием первичной конечной точки в группе интенсивного контроля АД (1,65% в год по сравнению с 2,19% в год в группе стандартной терапии; отношение шансов (ОШ) 0,75; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,64-0,89;  $p < 0,001$ ). Показатель общей смертности был также ниже в группе интенсивного контроля АД (ОШ 0,73; 95% ДИ 0,60-0,90;  $p = 0,003$ ). Анализ частоты достижения первичной конечной точки и показателя общей смертности в подгруппе с ХБП показал сходные с общей когортой лучшие результаты при интенсивном контроле АД [31].

На основании этого и принимая во внимание факт, что большинство пациентов с ХБП умирают от сердечно-сосудистых заболеваний, в американских рекомендациях по лечению АГ 2017г в качестве целевого для пациентов с ХБП указан уровень АД <130/80 мм рт.ст. [2]. Ранее в ряде наблюдательных исследований в когортах больных пожилого возраста с ХБП регистрировался более высокий риск смертности и осложнений при низких уровнях САД [32, 33]. Тем не менее, проведенный анализ в подгруппе пожилых участников ( $\geq 75$  лет) исследования SPRINT

показал, что улучшение прогноза (более низкая общая смертность и частота сердечно-сосудистой комбинированной конечной точки) при более низких целевых цифрах АД достигается и у пожилых “хрупких” пациентов, в том числе с ХБП, при условии более пристального наблюдения за ними [34]. При этом достоверные различия по основным почечным событиям (снижение СКФ  $\geq 50\%$  или развитие ТСБП) между группами интенсивного контроля АД и стандартной терапии отсутствовали [31]. В американских рекомендациях по диагностике и лечению АГ 2017г подчеркивается, что более активное снижение АД может сопровождаться небольшим, обратимым снижением СКФ, по-видимому, вследствие гемодинамических изменений. Также на фоне интенсивного контроля АД более вероятно развитие электролитных нарушений [2]. Тем не менее, сходные данные об улучшении сердечно-сосудистого прогноза при более интенсивном снижении АД получены в Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration — мета-анализе 26 РКИ, который объединил данные о 30295 пациентов со сниженной СКФ [34].

Наиболее современные рекомендации по диагностике и лечению АГ, разработанные ESC/ESH, 2018г, указывают на необходимость снижения АД при его исходных цифрах  $\geq 140/90$  мм рт.ст. [35]. В качестве целевых указывается уровень АД 130-139/70-79 мм рт.ст.

Следует отметить, что в современных рекомендациях практически не освещен вопрос о нижней границе допустимого и безопасного снижения АД у больных ХБП. Избыточное снижение АД может сопровождаться централизацией кровотока и ишемическим повреждением почек. В рекомендациях KDOQI по контролю АД при ХБП 2004г [29] в качестве нижней границы оптимального САД был указан уровень 110 мм рт.ст. Эти рекомендации основывались на данных мета-анализа 11 РКИ, в которых оценивалась антигипертензивная терапия иАПФ у больных ХБП без СД. Были проанализированы результаты наблюдения 1860 пациентов и было показано, что благоприятным уровнем САД для пациентов с ХБП и уровнем альбуминурии  $> 1$  г/сут. является диапазон от 110 до 129 мм рт.ст. Уровень САД <110 мм рт.ст. оказался сопряжен с увеличением риска прогрессирования ХБП [36].

**Выбор антигипертензивной терапии.** Нефропротективный эффект антигипертензивных препаратов реализуется посредством четырех основных механизмов: снижение системного АД, предотвращение развития и/или уменьшение клубочковой гипертензии, подавление гипертрофических и пролиферативных процессов в клубочке, улучшение эндотелиальной функции [37]. К ним можно также отнести уменьшение протеинурии как независимого фактора прогрессирования нефропатии. Среди применяемых в настоя-

Таблица 1

## Результаты основных исследований, продемонстрировавших нефропротективные свойства блокаторов РААС

Исследование	Дизайн	Пациенты	Препарат	Конечная точка	Результаты
<b>Ингибиторы АПФ</b>					
ESPIRAL (Efecto del tratamiento antihipertensivo Sobre la Progresión de la Insuficiencia Renal en pacientes no diabéticos) [38]	Рандомизированное, открытое, многоцентровое	241 пациент с нефропатией различной этиологии	Фозиноприл или нифедипин длительного действия (GITS)	Удвоение сывороточного креатинина и/или необходимость в диализе. Период наблюдения 3 года	Первичная конечная точка достигнута у 21% больных на фоне фозиноприла, и 36% — на фоне нифедипином (ОШ 0,47; 95% ДИ 0,26-0,84, $p=0,01$ ). Уровень протеинурии снизился на 57% в группе фозиноприла и вырос на 7% на фоне АК при сходном уровне контроля АД
AASK (African American Study of Kidney Disease and Hypertension) [39]	Проспективное, открытое, рандомизированное	1194 афро-американцев с АГ и ХБП (СКФ 20-65 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	Сравнение рамиприла, амлодипина и метопролола	Первичная конечная точка — скорость падения СКФ, вторичная конечная точка — комбинированная (снижение СКФ на >50%, развитие ТСБП или смерть)	На фоне рамиприла снижение риска на 22% vs с метопролол (95% ДИ 1-8%; $P=0,04$ ) и на 38% vs амлодипин (95% ДИ 14-56%; $P=0,004$ )
REIN (The Ramipril Efficacy in Nephropathy) [40]	Проспективное, двойное слепое, рандомизированное	352 пациента с недиабетической ХБП (клиренс креатинина 20-70 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	Рамиприл или плацебо	Первичная конечная точка при протеинурии >3 г/сут. (N 166): скорость снижения СКФ. Вторичная конечная точка: комбинированная (время удвоения креатинина сыворотки или ТСБП). Первичная конечная точка при протеинурии 1-2,9 г/сут. (N 186): скорость снижения СКФ, время до развития ТСБП, время до развития протеинурии >3 г/сут. Медиана периода наблюдения 31 мес.	Досрочное завершение исследования. В группе протеинурии $\geq 3$ г/сут.: рамиприл замедлял снижение СКФ на 0,53 (SE 0,08) по сравнению с 0,88 (SE 0,13) мл/мин ( $p=0,03$ ); снижает риск вторичной комбинированной точки ( $P=0,02$ ); снижает экскрецию белка (медиана 55% к 36 мес.). В группе протеинурии 1-2,9 г/сут.: рамиприл снижает риск развития ТСБП (ОР 2,72; 95% ДИ 1,22-6,08) и протеинурии $\geq 3$ г/сут. (ОР 2,40; 95% ДИ 1,27-4,52)
Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study (AIPRI) [41]	Проспективное, двойное слепое, рандомизированное	583 пациента с ХБП (клиренс креатинина 30-60 мл/мин) 81-83% с АГ	Беназеприл или плацебо	Комбинированная конечная точка – удвоение сывороточного креатинина или потребность в диализе. Продолжительность 3 года	Беназеприл снизил ОР на 53% (95% ДИ 27-70%) ( $P<0,001$ )
Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) [42]	Проспективное, рандомизированное	3577 пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском (СД, старше 55 лет, сердечно-сосудистое событие в анамнезе или $\geq 1$ сердечно-сосудистого ФР, без клинической протеинурии), 56% с АГ	Рамиприл или плацебо	Комбинированная конечная точка — инфаркт миокарда, инсульт, сердечно-сосудистая смерть. Вторичная конечная точка — тяжелая нефропатия с клинической протеинурией. Продолжительность 4,5 лет	Снижение риска первичной точки на 25% (95% ДИ 3-40%, $p=0,027$ ), развития тяжелой нефропатии на 24% (95% ДИ 12-36%, $p=0,0004$ ), снижение отношения альбумин/креатинин к 1 году ( $p=0,001$ ) и к концу наблюдения ( $p=0,02$ )
Segura J et al. [43]	Ретроспективный анализ	295 пациентов с АГ и нефросклерозом СД 7-25%	иАПФ по сравнению с другим лечением	Конечная точка — снижение клиренса креатинина на 50% или включение в программу диализа. Продолжительность наблюдения 7,4 $\pm$ 3,9 года	Конечная точка достигнута у 12,6% пациентов в группе иАПФ и у 20,5% — в группе не-иАПФ

Jafar TH et al. [36]	Мета-анализ 11 рандомизированных исследований	1860 пациентов с АГ и/или нарушенной функцией почек, без СД	ИАПФ по сравнению с другим лечением	Конечная точка — снижение клиренса креатинина на 50% или развитие ТСБП. Продолжительность наблюдения 2,2 года	В группе приема иАПФ потребность в диализе возникла у 7,4% пациентов, в контрольной группе — у 11,6% (P=0,002) ОР 0,67 (95% ДИ, 0,53-0,84)
<b>БРА</b>					
Reduction of End points in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan Study (RENAAL) [44]	Проспективное, рандомизированное	1513 больных АГ, СД типа 2 и нефропатией с альбуминурией	Лозартан — плацебо	Комбинированная конечная точка — удвоение уровня креатинина крови, развитие ХПН, смерть от почечной причины. Период наблюдения в среднем составил 3,2 года	Лозартан на 16% (P=0,02) уменьшал риск достижения комбинированной конечной точки. В группе приема лозартана снижение относительного риска развития ХПН составило 28% (P=0,002), удвоения уровня креатинина — 25% (P=0,006). Уровень протеинурии уменьшился на 35%
MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) [45]	Двойное слепое, рандомизированное, параллельное	332 пациента с СД 2 типа и МАУ, АГ 63-66%	Валсартана и амлодипин	Первичная конечная точка — степень снижения экскреции альбумина. Вторичная конечная точка — восстановление нормоальбуминурии. Период наблюдения 24 нед.	Уровень экскреции альбумина к 24 нед. составлял 56% от исходного (95% ДИ, 49,6-63,0) в группе валсартана и 92% (95% ДИ, 81,7-103,7) от исходного в группе амлодипина (p<0,001). В группе валсартана чаще восстанавливалась нормоальбуминурия (29,9% vs 14,5%; p=0,001).
Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) [46]	Рандомизированное: двойное слепое, многоцентровое, параллельное	4447 пациентов с СД 2 типа и нормоальбуминурией	Олмесартан (40 мг/сут.) или плацебо	Первичная конечная точка — время до появления МАУ. Медиана периода наблюдения составила 3,2 года	У 80% больных достигнуто АД <130/80 мм рт.ст. Появление МАУ отмечено у 8,2% больных с группе олмесартана и 9,8% в группе плацебо. На фоне олмесартанатемпы появления МАУ увеличилось на 23% vs плацебо (p=0,01)
Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan (CASE-J) [47]	Проспективное, многоцентровое, рандомизированное, открытое, параллельное	2720 больных с АГ и высоким риском ХБП (протеинурия и/или СКФ <60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	Кандесартан и амлодипин	Комбинированная первичная конечная точка — внезапная смерть, инсульт, транзиторная ишемическая атака, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, стенокардия, удвоение уровня креатинина, креатинин >4 мг/дл, ТСБП. Период наблюдения 3,2-летнего	Число сердечно-сосудистых событий между группами не различалось. Однако у больных с ХБП 4 стадии кандесартан на 55% уменьшал сердечно-сосудистый риск и на 81% — почечных риск
Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease TRANSCEND [48]	Рандомизированное, двойное слепое	5927 пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями или СД с органичным поражением, но без макроальбуминурии или ХСН, не переносящих иАПФ	Телмисартан (80 мг/сут.) или плацебо в дополнение к стандартной терапии	Комбинированная почечная конечная точка — потребность в диализе, удвоение креатинина сыворотки, изменения СКФ и альбуминурии. Средний период наблюдения 56 мес.	Различий по комpositной почечной конечной точке между группами лечения не было отмечено (ОШ 1,29 [95% ДИ, 0,87-1,89; p=0,20). В группе телмисартан альбуминурия нарастала меньше vs плацебо (32% vs 63%, P<0,001)

Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial ONTARGET [49]	Рандомизированное, двойное слепое, многоцентровое	25620 пациентов 55 лет и старше с атеросклеротическим поражением сосудов или СД с органическим поражением	Телмисартан или рамиприл или их комбинация	Комбинированная конечная точка — диализ, удвоение креатинина сыворотки, смерть Период наблюдения 56 мес.	Почечная конечная точка одинаково часто регистрировалась в группе телмисартан (2,21%) и рамиприл (2,03%; ОР 1,09, 0,89-1,34) и чаще в группе комбинированной терапии (2,49%: ОР 1,24, 1,01-1,51, p=0,038)
Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT) [50]	Проспективное, рандомизированное	1715 больных СД типа 2, АГ с нефропатией (креатинин сыворотки 1-3 мг/дл, протеинурия ≥900 мг/сут.)	Ирбесартан — амлодипин — плацебо	Первичная комбинированная конечная точка – удвоение сывороточного креатинина, развитие ТСБП или смерть от любой причины. Средний период наблюдения 2,6 лет	Риск достижения первичной точки на 19% ниже в группе ирбесартан vs плацебо (ОР 0,81, 95% ДИ 0,67-0,99, p=0,03) и на 24% ниже vs амлодипин (ОР 0,76, 95% ДИ 0,63-0,92, P=0,005). Риск удвоения сывороточного креатинина в группе ирбесартан снизился на 33% vs плацебо (P=0,003) и на 37% vs амлодипин (P<0,001). Процент пациентов с развившейся ТСБП, смертность от любой причины, а также комбинированная сердечно-сосудистая конечная точка между группами достоверно не различались
Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study (IRMAII) [51]	Многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое	590 больных АГ с СД типа 2 и МИА	Ирбесартан 150 или 300 мг или плацебо	Первичная конечная точка — развитие диабетической нефропатии (постоянная альбуминурия >200 мкг/мин или увеличении ее не менее, чем на 30% vs исходная). Продолжительность наблюдения 2 года	Частота достижения конечной точки — 5,2; 9,7 и 14,9%, соответственно, — ОШ 0,30 (при 95% ДИ от 0,24 до 0,61; p<0,001) и 0,61 (при 95% ДИ от 0,34 до 1,08; p=0,08) для двух групп ирбесартан vs плацебо, соответственно

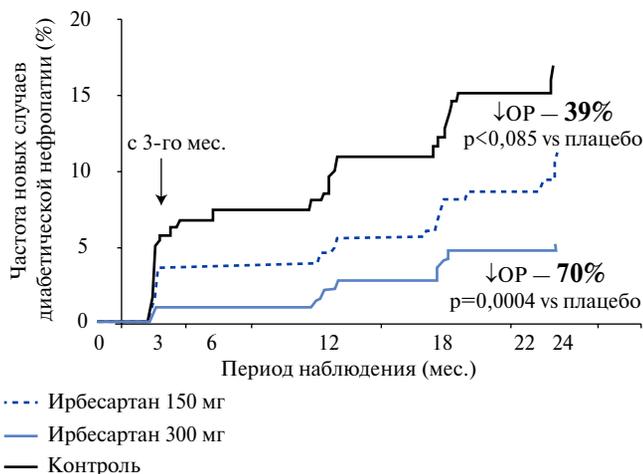
щее время классов антигипертензивных препаратов наличие нефропротективного эффекта, прежде всего, показано для иАПФ и БРА. Антагонисты кальция (АК) обладают меньшей нефропротективной эффективностью. Результаты экспериментальных и клинических исследований нефропротективных возможностей диуретиков и бета-блокаторов малочисленны и противоречивы.

### Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина

Применение блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) ведет к замедлению темпов нарастания альбуминурии и способно предотвратить прогрессирование ХБП. Нефропротективный эффект иАПФ и БРА продемонстрирован в большом количестве экспериментальных работ и клинических исследований. В большинство из проведенных исследований были включены пациенты с уже имеющимися признаками ХБП или ТСБП.

Среди ограничений ряда исследований можно отметить либо относительно небольшой объем выборки, либо тот факт, что оценка почечного прогноза не была основной целью исследования. Результаты основных исследований, продемонстрировавших нефропротективные свойства блокаторов РААС представлены в таблице 1.

Особое место в имеющейся доказательной базе по нефропротективным свойствам блокаторов РААС занимает программа PRIME (Program for Irbesartan Mortality and Morbidity Evaluation), которая в отличие от других РКИ продемонстрировала эффективность БРА 1-го типа ирбесартана на различных стадиях ХБП: IRMA II (the Irbesartan MAU in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes) на стадии микроальбуминурии (MAU) и IDNT (the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) на стадии тяжелой нефропатии. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании IRMA 2 приняли участие 590 пациентов АГ, СД 2 типа и MAU [51]. К концу



**Рис. 1.** Влияние ирбесартана на развитие протеинурии у пациентов с АГ, СД 2 типа и МАУ (по данным исследования IRMA 2) [51].

исследования в группе ирбесартана 300 мг, группе ирбесартана 150 мг и группе плацебо основной показатель частоты развития диабетической нефропатии (т.е. развитие устойчивой МАУ по данным анализа утренней порции мочи со скоростью экскреции альбумина более 200 мкг/мин или увеличении ее не менее, чем на 30% по сравнению с исходной) достигал 5,2; 9,7 и 14,9%, соответственно, — ОШ 0,30 (при 95% ДИ от 0,24 до 0,61;  $p<0,001$ ) и 0,61 (при 95% ДИ от 0,34 до 1,08;  $p=0,08$ ) для двух групп ирбесартана по сравнению с плацебо, соответственно. При этом следует отметить, что снижение ОР развития протеинурии на 39% на фоне ирбесартана в дозе 150 мг и на 70% — на фоне дозы 300 мг (рис. 1) не зависело от антигипертензивного эффекта, что позволяет полагать наличие дополнительного нефропротективного эффекта ирбесартана.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании IDNT с участием 1715 пациентов сравнивалась эффективность применения ирбесартана, амлодипина и плацебо у пациентов с СД 2 типа и более тяжелой стадией ХБП (протеинурия  $\geq 900$  мг/дл) [50]. Таким образом, оценивалось влияние ирбесартана на прогрессирование нефропатии. Средняя доза ирбесартана составила 269 мг, амлодипина — 9,1 мг. Относительный риск удвоения креатинина, развития ТСБП или смерти от любых причин при назначении ирбесартана снижался на 20% по сравнению с группой плацебо ( $P=0,02$ ) и на 23% по сравнению с группой амлодипина ( $P=0,006$ ) (рис. 2). Риск удвоения сывороточного креатинина в группе ирбесартана снизился на 33% в сравнении с плацебо ( $P=0,003$ ) и на 37% в сравнении с амлодипином ( $P<0,001$ ). При этом нефропротективный эффект ирбесартана в исследовании IDNT не зависел от уровня АД, что позволяет считать ирбесартан препаратом, обладающим дополнительными нефропротективными свойствами, непосредственно не свя-

занными с антигипертензивным эффектом. При этом нефропротективный эффект ирбесартана в исследовании IDNT не зависел от уровня АД, что позволяет считать ирбесартан препаратом, обладающим дополнительными нефропротективными свойствами, непосредственно не связанными с антигипертензивным эффектом

Ирбесартан — БРА с одними из наиболее привлекательных фармакологических свойств. Он является активным лекарством, в связи с чем ему не требуется проходить стадию биотрансформации для достижения активного состояния. Ирбесартан быстро всасывается при приеме внутрь, находится на первом месте по биодоступности из всех препаратов группы БРА, которая достигает 60-80%. Это один из немногих БРА (наравне с кандесартаном), биодоступность которых не зависит от приема пищи. В отличие от ряда препаратов этой группы (лозартан, валсартан, кандесартан) ирбесартан — липофильный препарат, что реализуется в его высоком объеме распределения в тканях (53-93 л), а, соответственно, высокой тканевой активности. Пик действия ирбесартана достигается через 1,5-2 ч, а период полувыведения составляет 11-15 ч, что обеспечивает препарату наиболее приемлемый однократный режим приема (в отличие от лозартана, кандесартана и эпросартана). В крови ирбесартан связывается с белками плазмы на 96%. Препарат метаболизируется главным образом в печени. Его метаболиты экскретируются на 20% с мочой, остальное кишечником, в связи с чем не требуется коррекции дозы ирбесартана как при заболеваниях печени (в отличие от валсартана, лозартана, кандесартана и телмисартана), так и при ХБП (в отличие от эпросартана и кандесартана). Препарат не элиминируется при гемодиализе, что крайне важно для больных ТСБП. Его доза не требует корректировки при лечении лиц пожилого возраста. Биотрансформация ирбесартана происходит в основном путем окисления и конъюгирования с глюкуроновой кислотой. Окисление происходит при участии изофермента CYP2C9, крайне незначительно CYP3A4, не индуцируя и не ингибируя его. И наконец, ирбесартан не метаболизируется ферментами, участвующими в метаболизме лекарственных препаратов, в связи с чем у него отсутствуют лекарственные взаимодействия в отличие от ряда других БРА (лозартан и телмисартан) [52, 53].

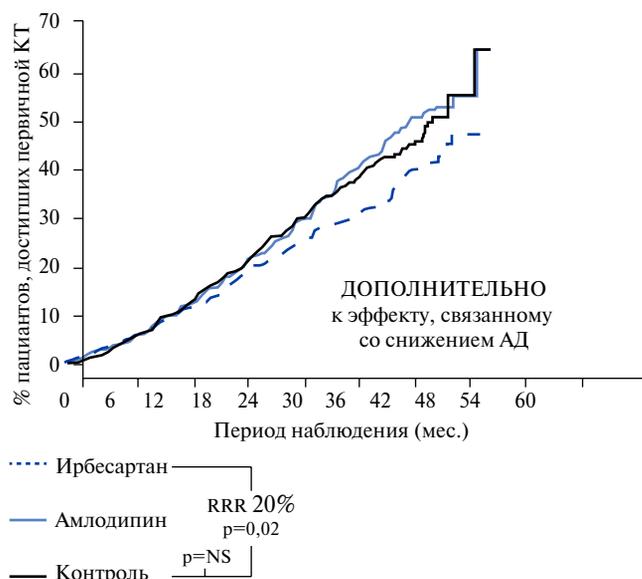
Преимущества ирбесартана перед рядом других БРА продемонстрированы в ряде исследований. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Kassler-Taub K, et al. оценивалась антигипертензивная эффективность ирбесартана в сравнении с лозартаном при лечении пациентов АГ I и 2 степени. Различия между гипотензивными эффектами ирбесартана 300 мг и лозартана 100 мг были достоверными начиная с 1 нед. лечения. На 8-й нед.

исследования снижение уровня минимального диастолического АД (ДАД) и САД было более выражено при приеме 300 мг ирбесартана, чем при приеме 100 мг лозартана (-16,4/-11,7 мм рт.ст. против -11,3/-8,7 мм рт.ст., соответственно;  $p < 0,01$ ). Средние цифры снижения АД в группе ирбесартана оказались на 5,1/3,0 мм рт.ст. больше, чем в группе лозартана, а частота достижения целевых значений АД была больше при приеме ирбесартана, по сравнению с лозартаном (52 и 42%, соответственно) [54].

Mancia G, et al. изучали антигипертензивный эффект ирбесартана по сравнению с терапией валсартаном [55]. Контроль значений АД проводился с помощью суточного мониторинга АД (СМАД), самоконтроля АД в домашних условиях и офисного измерения АД. В течение 8 нед. пациенты получали один из следующих препаратов: 80 мг валсартана или 150 мг ирбесартана. На 8-й нед. лечения по результатам СМАД было обнаружено статистически значимое снижение среднесуточных показателей САД и ДАД при приеме ирбесартана (-10, 2 мм рт.ст. и -6,4 мм рт.ст.) по сравнению с валсартаном (-7,8 мм рт.ст. и -4,8 мм рт.ст.). По результатам самоконтроля АД в домашних условиях выявлено, что ирбесартан в достоверно большей степени снижал как САД, так и ДАД (-10,2 мм рт.ст. и -6,3 мм рт.ст.) по сравнению с валсартаном (-7,0 мм рт.ст. и -3,8 мм рт.ст.,  $p < 0,01$ ). По данным офисного измерения АД также отмечена более высокая антигипертензивная эффективность ирбесартана, который достоверно превосходил валсартан по снижению САД и ДАД. В группе ирбесартана целевые значения АД достигли 52,5% пациентов, а в группе валсартана — 38,2% ( $p = 0,004$ ). Авторы сделали вывод, что ирбесартан — препарат с высокой антигипертензивной эффективностью и отличной переносимостью [55].

По данным канадского обсервационного исследования, в ходе которого были проанализированы данные 170 тыс. пациентов из реальной клинической практики, частота достижения целевого уровня АД на фоне лечения различными БРА в течение  $>9$  мес. различается и составляет 38% при монотерапии ирбесартаном, 32% — лозартаном ( $p = 0,01$ ), 19% — валсартаном ( $p = 0,001$ ) и 25% — кандесартаном ( $p = 0,001$ ). При использовании двойных и тройных комбинаций антигипертензивная терапия, основанная на ирбесартане, была также более эффективна. Частота достижения целевого АД достигала 48% по сравнению с 41-42% на фоне других БРА ( $p = 0,001$ ). Через 4 года частота развития сердечно-сосудистых заболеваний (в частности, инфаркта миокарда) была достоверно ниже в группе ирбесартана по сравнению с другими БРА (3,0% vs 4,6-5,0% на фоне лозартана, валсартана и кандесартана,  $p < 0,02$ ) [56].

В ряде исследований, посвященных оценке затратной эффективности ирбесартана в лечении



**Рис. 2.** Темпы достижения первичной комбинированной конечной точки (время до удвоения сывороточного креатинина, развития ТСБП или смерти) у пациентов с АГ и ХБП (по данным исследования IDNT) [50].

больных АГ с нефропатией, показано достоверное сокращение затрат по сравнению со стандартной антигипертензивной терапией, в том числе с использованием таких БРА, как лозартан и валсартан [57, 58]. При анализе экономической выгоды различных подходов к назначению ирбесартана было выявлено, что раннее его назначение больным АГ является наиболее выгодным [53].

**Комбинированная терапия.** Исходя из рекомендаций ESC/ESH 2018г, наличие ХБП является показанием для проведения комбинированной терапии с использованием фиксированных комбинаций (ФК) блокаторов РААС с АК. По данным популяционного исследования REGARDS (Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke) 28,1% взрослых пациентов с АГ и ХБП имеют резистентную форму АГ [59], что подразумевает назначение более трех антигипертензивных препаратов. Использование сочетания БРА с АК дигидропиридинового ряда представляется крайне выгодным в виду высокой антигипертензивной эффективности обоих классов, однонаправленных протективных свойств и способности нивелировать побочные эффекты. Оба класса препаратов продемонстрировали способность вызывать регресс гипертрофии левого желудочка, повышение эластичности артерий, улучшение функции эндотелия, снижение общего периферического сопротивления сосудов и тонуса артериол. Комбинация дигидропиридинового АК и БРА позволяет также нейтрализовать такой распространенный побочный эффект АК, как отечность голеней. Частота развития этого неблагоприятного явления достаточно высока и достигает примерно 5% у пациентов, получающих амлодипин

в дозе 5 мг/сут., и 25% при увеличении дозы до 10 мг/сут., что нередко служит причиной отмены препарата. Подобные соображения о высокой эффективности, безопасности и хорошей переносимости ФК БРА/АК нашли подтверждение в ряде исследований, на примере комбинаций кандесартана-фелодипина, валсартана-амлодипина и ирбесартана-амлодипина [60-66].

Эффективность и безопасность ФК ирбесартана и амлодипина изучена в исследованиях I-ADD, I-COMBINE и Ж.Д. Кобалава [64-66]. В исследовании I-ADD продемонстрировано преимущество комбинации ирбесартан 300 мг/амлодипин 5 мг по сравнению с монотерапией ирбесартаном 300 мг. В этом проспективном, рандомизированном, открытом, параллельном исследовании приняли участие 325 пациентов с неконтролируемой эссенциальной АГ (офисное САД >145 мм рт.ст. после как минимум 4 нед. монотерапии ирбесартаном в дозе 150 мг). После 10 нед. лечения уровень домашнего САД между группами сравнения различался на  $8,8 \pm 1,1$  мм рт.ст. в пользу ФК ( $p < 0,001$ ). Частота контроля АД (среднее домашнее АД <135 и 85 мм рт.ст.) было достоверно выше в группе ФК (54,1% vs 31,8% в группе монотерапии,  $p < 0,001$ ) [64].

Еще одно исследование со сходным дизайном I-COMBINE выявило более высокую эффективность ФК ирбесартан 150 мг/амлодипин 10 мг по сравнению с монотерапией амлодипином 10 мг). В него были включены 290 пациентов с неконтролируемой эссенциальной АГ (офисное САД >145 мм рт.ст. после как минимум 4 нед. монотерапии амлодипином в дозе 5 мг). После аналогичной продолжительности лечения различия домашнего САД между группами составляли  $6,2 \pm 1,0$  мм рт.ст. ( $p < 0,001$ ), а уровень контроля составил 67,4% в группе ФК по сравнению с 44,3% в группе монотерапии ( $p < 0,001$ ) [65].

На российском рынке ФК амлодипин/ирбесартан представлена препаратом Апроваск (Санofi), который производится в четырех различных дозировках: амлодипин 5 мг/ирбесартан 150 мг, амлодипин 5 мг/ирбесартан 300 мг, амлодипин 10 мг/ирбесартан 150 мг, амлодипин 10 мг/ирбесартан 300 мг.

В российской популяции данная ФК изучена в исследовании Ж.Д. Кобалава, 2014г [66]. Целью данного исследования была оценка эффективности, безопасности и переносимости применения ФК амлодипина/ирбесартана у пациентов с АГ 1-2 степени, не поддающейся монотерапии ирбесартаном в дозе 150 мг или амлодипином 5 мг. Было показано, что применение подобной ФК (Апроваск) на протяжении 16 нед. с возможностью постепенного титрования дозы с помощью четырех имеющихся дозировок эффективно у 93,3%. Потребность в назначении препарата в дозе амлодипин 5 мг/ирбесартан 150 мг

составила 42%, амлодипин 10 мг/ирбесартан 150 мг — 22,2%, амлодипин 5 мг/ирбесартан 300 мг — 22,8% и амлодипин 10 мг/ирбесартан 300 мг — 6%. Эти данные свидетельствуют о том, что более 40% пациентов достигали целевых уровней АД при минимальной дозировке ФК амлодипин 5 мг/ирбесартан 150 мг и более 90% без применения максимальной — амлодипин 10 мг/ирбесартан 300 мг. Это свидетельствует о существенном ресурсе ФК амлодипин/ирбесартан, который может быть использован при лечении более тяжелых форм АГ. Подобная высокая эффективность препарата во многом обусловлена высокой приверженностью пациентов и хорошей его переносимостью, что согласуется с данными Petrella R, Michailidis P о высокой приверженности на протяжении 4 лет комбинированной терапии, основанной на ирбесартане (96% по сравнению с 73% на фоне лозартана,  $p = 0,001$ ) [66].

Современное население характеризуется высокой распространенностью ФР развития ХБП: АГ, СД, ожирения, метаболического синдрома, гиподинамии, курения. Все это вместе с прогрессивным старением определяет нарастание заболеваемости ХБП. Развитие тяжелых, инвалидизирующих и дорогостоящих осложнений, тесная связь с потенциально фатальными сердечно-сосудистыми заболеваниями делают ХБП социально и экономически значимой проблемой. Лечение ХБП на далеко зашедших стадиях входит в обязанности врача-нефролога. Однако, успех превентивных вмешательств напрямую зависит от срока их начала, что делает актуальным выявление заболевания и начала превентивных вмешательств на наиболее ранних, доклинических стадиях, в том числе, в группах повышенного риска его развития. Использование врачами широкого спектра специальностей (терапевтами, врачами общей практики, кардиологами, геронтологами, нефрологами, эндокринологами) имеющихся нефропротективных подходов может позволить существенно улучшить прогноз как лиц с риском развития дисфункции почек, так и с уже имеющейся ХБП. Одним из таких надежных лекарственных средств с доказанным профилем эффективности, безопасности и экономической целесообразности является фиксированная комбинация амлодипин/ирбесартан, каждый из компонентов которой характеризуется высоким взаимодополняющим потенциалом, как в рамках нефропротекции, так и кардиопротекции, что крайне важно при лечении больных ХБП, для которых характерны высокие показатели сердечно-сосудистой заболеваемости и летальности.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

- World Health Organization A global brief on hypertension. Silent killer, global public health crisis Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2013. [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/publications/global\\_brief\\_hypertension/en/](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/global_brief_hypertension/en/) (20 August 2013).
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *JACC*. 2018;71(19):e127-248. doi:10.1161/HYP.000000000000066.
- Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al. on behalf of the American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics 2018 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(12):e67-e492. doi:10.1161/CIR.0000000000000558.
- Ford ES. Trends in mortality from all causes and cardiovascular disease among hypertensive and nonhypertensive adults in the United States. *Circulation*. 2011;123:1737-44. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.005645.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Inter, Suppl*. 2013;3(1):1-150.
- Moiseev VA, Muhin NA, Smirnov AV, et al. National recommendations. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-nephroprotective strategies 2013. *Klinicheskaja farmakologija i terapija*. 2014;23(4):4-27. (In Russ) Моисеев ВС, Мухин НА, Смирнов АВ., др. Национальные рекомендации. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. 2013. *Клиническая фармакология и терапия*. 2014;23(3):4-27.
- Podzolkov VI, Bragina AE. Chronic kidney disease as a multidisciplinary problem of contemporary medicine. *Terapevitcheskij Arhiv*. 2018;90(6):121-9 (In Russ) Подзолков В.И., Брагина А.Е. Хроническая болезнь почек как мультидисциплинарная проблема современной медицины. *Терапевтический архив*. 2018; 90(6):121-9. doi:10.26442/terarkh2018906121-129.
- Ritz E, McClellan W. Overview: increased cardiovascular risk in patients with minor renal dysfunction: an emerging issue with far-reaching consequences. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(3):513-6.
- Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9731):2073-81. doi:10.1016/S0140-6736(10)60674-5.
- 2017 USRDS Annual Data Report: Executive Summary. *Am J Kid Dis*. 2018; 71(3): S1-S8. doi:org/10.1053/j.ajkd.2018.01.003.
- Shvetsov M Ju. Chronic kidney disease as a general medical problem: modern principles of nephroprophylaxis and nephroprotective therapy. *Consilium medicum*. 2014;7:51-64. (in Russ) Швецов М.Ю. Хроническая болезнь почек как общемедицинская проблема: современные принципы нефропрофилактики и нефропротективной терапии. *Consilium medicum*. 2014;7:51-64.
- Podzolkov VI, Bulatov VA. Hypertensive renal changes. In book: Podzolkov VI. Arterial hypertension. Moscow MIA 2016 p.170-202. (In Russ) Подзолков В.И., Булатов В.А. Гипертензивные изменения почек. В кн.: Подзолков В.И. Артериальная гипертензия. М.: МИА, 2016: 170-202. ISBN 978-5-9986-0264-1.
- Ronco C, Ronco F. Cardio-renal syndromes: a systematic approach for consensus definition and classification. *Heart failure reviews*. 2012;17(2):151-60. doi:10.1007/s10741-010-9224-0.
- Pippias M. The European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA). Registry Annual Report 2014: a summary. *Clin Kidney J*. 2017;10:1-10. doi:10.1093/ckj/sfw135.
- Oschepkova EV, Dolgusheva YuA, Zhernakova YuV, et al. The prevalence of renal dysfunction in arterial hypertension (according to the epidemiological study of ESSE-RF). *Sistemnye hipertenzii*. 2015;12(3):19-624. (In Russ) Ощепкова Е.В., Долгушева Ю.А., Жернакова Ю.В. и др. Распространенность нарушения функции почек при артериальной гипертензии (по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). *Системные гипертензии*. 2015;12(3):19-624.
- Kobalava ZhD, Villevalde SV, Borovkova NYu, et al. Prevalence of Markers of Chronic Kidney Disease in Patients With Arterial Hypertension: Results of Epidemiological Trial CHRONOGRAF. *Kardiologija*. 2017;57(10):39-44. (In Russ) Кобалава Ж.Д., Виллевальде С.В., Боровкова Н.Ю., и др. Распространенность маркеров хронической болезни почек у пациентов с артериальной гипертензией: результаты эпидемиологического исследования ХРОНОГРАФ. *Кардиология*. 2017;57(10):39-44. doi:10.18087/cardio.2017.10.10041.
- Hallan SI, Dahl K, Oien CM, et al. Screening strategies for chronic kidney disease in the general population: follow-up of cross sectional health survey. *BMJ*. 2006;333(7577):1047.
- Warmoth L, Regalado MM, Simoni J, et al. Cigarette smoking enhances increased urine albumin excretion as a risk factor for glomerular filtration rate decline in primary hypertension. *Am J Med Sci*. 2005;330:111-9. doi:10.1097/00000441-200509000-00003.
- Podzolkov VI, Bragina AE, Rodionova JuN. Smoking effects on renal and central hemodynamics in men and women with essential arterial hypertension. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2009;8(6):10-5. (In Russ) Подзолков В.И., Брагина А.Е., Родионова Ю.Н. Влияние табакокурения на состояние почечной и центральной гемодинамики у мужчин и женщин с эссенциальной артериальной гипертензией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2009;8(6):10-5.
- Nagaitseva SS, Shvetsov MYU, Gerasimov AN, et al. A study of albuminuria as a marker of chronic kidney disease in an adult able-bodied population. *Almanac of Clinical Medicine*. 2014;(30):37-45. (In Russ) Нагайцева С.С., Швецов М.Ю., Герасимов А.Н. и др. Исследование альбуминурии как маркера хронической болезни почек у взрослого трудоспособного населения. *Алманах клинической медицины*. 2014;(30):37-45.
- Lotan Y, Daudon M, Bruyère F, et al. Impact of fluid intake in the prevention of urinary system diseases: a brief review. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2013;22(1):S1-10. doi:10.1097/MNH.0b013e328360a268.
- Sontrop JM, Dixon SN, Garg AX, et al. Association between water intake, chronic kidney disease, and cardiovascular disease: a cross-sectional analysis of NHANES data. *Am J Nephrol*. 2013;37(5):434-42. doi:10.1159/000350377.
- Atkins RC. The epidemiology of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2005;67(94):14-8.
- Clase CM, Garg AX, Kiberd BA. Prevalence of low glomerular filtration rate in nondiabetic Americans: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(5):1338-49. doi:10.1097/01.ASN.0000013291.78621.26.
- Böhm M, Thoenes M, Danchin N, et al. Association of cardiovascular risk factors with microalbuminuria in hypertensive individuals: the iSEARCH global study. *J Hypertens*. 2007;25(11):2317-24. doi:10.1097/HJH.0b013e3282ef1c5f.
- Muntner P, Anderson A, Charleston J, et al. Hypertension awareness, treatment, and control in adults with CKD: results from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis*. 2010;55(3):441-51. doi:10.1053/j.ajkd.2009.09.014.
- Kanno A, Metoki H, Kikuya M, et al. Usefulness of assessing masked and white-coat hypertension by ambulatory blood pressure monitoring for determining prevalent risk of chronic kidney disease: the Ohasama study. *Hypertens Res*. 2010;33(11):1192-8. doi:10.1038/hr.2010.139.
- Drawz PE, Rosenberg ME. Slowing progression of chronic kidney disease. *Kidney Int (Suppl.) Int Soc Nephrology*. 2013;3(4):372-6. doi:10.1038/kisup.2013.80.
- Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI). K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2004;43(5 Suppl 1):S1-290. doi:https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2004.03.003.
- Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *SPRINT Research Group*. *N Engl J Med*. 2015;373:2103-16. doi:10.1056/NEJMoa1511939.
- Kovesdy CP, Alrfai A, Gosmanova EO, et al. Age and outcomes associated with BP in patients with incident CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11:821-31. doi:10.2215/CJN.08660815.
- Weiss JW, Peters D, Yang X, et al. Systolic BP and mortality in older adults with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10:1553-9. doi:10.2215/CJN.11391114.
- Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, et al. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged 75 years: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:2673-82. doi:10.1001/jama.2016.7050.
- Ninomiya T, Perkovic V, Turnbull F, et al. Blood pressure lowering and major cardiovascular events in people with and without chronic kidney disease: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2013;347:f5680. doi:10.1136/bmj.f5680.
- 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J*. 2018;39:3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2003;139:244-52. doi:10.7326/0003-4819-139-4-200308190-00006.
- Maschio G, Marcantoni C, Bernich P. Systemic hypertension and antihypertensive agents. *J Nephrol*. 1999;12 Suppl 2:S100-4.
- Marin R, Ruilope LM, Aljama P, et al. A random comparison of fosinopril and nifedipine GITS in patients with primary renal disease. *J Hypertens*. 2001;19(10):1871-6.
- Sica DA. The African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) trial: what more have we learned? *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2003 Mar-Apr;5(2):159-67. doi:10.1111/j.1524-6175.2003.01924.x.
- The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia) 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. *Lancet*. 1997;349(9069):1857-63.
- 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(15):939-45.
- Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med*. 2001;134(8):629-36. doi:10.7326/0003-4819-134-8-200104170-00007.

43. Segura J, Campo C, Rodicio JL, et al. ACE inhibitors and appearance of renal events in hypertensive nephrosclerosis. *Hypertension*. 2001;38(3 Pt 2):645-9.
44. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001;345(12):861-9. doi:10.1056/NEJMoa011161.
45. Viberti G, Wheeldon NM. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation*. 2002;106(6):672-8.
46. Haller H, Viberti GC, Mimran A, et al. Preventing microalbuminuria in patients with diabetes: rationale and design of the Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) study. *J Hypertens*. 2006;24(2):403-8. doi:10.1097/01.hjh.0000202820.56201.e6.
47. Saruta T, Hayashi K, Ogihara T, et al. Effects of candesartan and amlodipine on cardiovascular events in hypertensive patients with chronic kidney disease: subanalysis of the CASE-J Study. *Hypertens Res*. 2009;32(6):505-12. doi:10.1038/hr.2009.44.
48. Mann JF, Schmieder RE, Dyal L, et al. Effect of telmisartan on renal outcomes: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009;151(1):1-10, W1-2. doi:10.7326/0003-4819-151-1-200907070-00122.
49. The ONTARGET investigators. Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events. *N Engl J Med*. 2008;358:1547-59. doi:10.1056/NEJMoa0801317.
50. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345(12):851-60. doi:10.1056/NEJMoa011303.
51. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, et al. Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345(12):870-8. doi:10.1056/NEJMoa011489.
52. Borghi C, Cicero AFG. The Role of Irbesartan in the Treatment of Patients with Hypertension A Comprehensive and Practical Review *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2012;19(1):19-31. doi:10.2165/11632100-000000000-00000.
53. Gialama F, Maniadas N. Comprehensive overview: efficacy, tolerability, and cost-effectiveness of irbesartan. *Vasc Health Risk Manag*. 2013;9:575-92. doi:10.2147/VHRM.S50831.
54. Kassler-Taub K, Littlejohn T, Elliot W, et al. Irbesartan. Losartan Study Investigators. Comparative Efficacy of Two Angiotensin II Receptor Antagonist, Irbesartan and Losartan, in Mild-to-Moderate Hypertension. *Am J Hypertens*. 1998;11(4-1):445-53.
55. Mancia G, Korlipara K, van Possum P, et al. An ambulatory blood pressure monitoring study of the comparative antihypertensive efficacy of two angiotensin II receptor antagonists, irbesartan and valsartan. *Blood Press Monit*. 2002;7(2):135-342.
56. Petrella R, Michailidis P. Retrospective analysis of real-world efficacy of angiotensin receptor blockers versus other classes of antihypertensive agents in blood pressure management. *Clin Ther*. 2011;33(9):1190-203. doi:10.1016/j.clinthera.2011.08.008.
57. Ekman M, Bienfait-Beuzon C, Jackson J. Cost-effectiveness of irbesartan/hydrochlorothiazide in patients with hypertension: an economic evaluation for Sweden. *J Hum Hypertens*. 2008;22:845-55. doi:10.1038/jhh.2008.76.
58. Maniadas N, Ekman M, Fragoulakis V, et al. Economic evaluation of irbesartan in combination with hydrochlorothiazide in the treatment of hypertension in Greece. *Eur J Health Econ*. 2011;12:253-61. doi:10.1007/s10198-010-0243-5.
59. Tanner RM, Calhoun DA, Bell EK, et al. Prevalence of apparent treatment-resistant hypertension among individuals with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8:1583-90. doi:10.2215/CJN.00550113.
60. Morgan T, Anderson A. A comparison of candesartan, felodipine, and their combination in the treatment of elderly patients with systolic hypertension. *Am J Hypertens*. 2002;15:544-9.
61. Allemann Y, Fraile B, Lambert M, et al. Efficacy of the combination of amlodipine and valsartan in patients with hypertension uncontrolled with previous monotherapy: the Exforge in Failure after Single Therapy (Ex-Fast) study. *J Clin Hypertens*. 2008;10:185-94. doi:10.1111/j.1751-7176.2008.07516.x.
62. Philipp T, Smith TR, Glazer R. Two multicenter, 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies evaluating the efficacy and tolerability of amlodipine and valsartan in combination and as monotherapy in adult patients with mild to moderate essential hypertension. *Clin Ther*. 2007;29:568-80. doi:10.1016/j.clinthera.2007.03.018.
63. Oparil S, Giles T, Ofili EO, et al. Moderate versus intensive treatment of hypertension with amlodipine/valsartan for patients uncontrolled on angiotensin receptor blocker monotherapy. *J Hypertens*. 2011;29:161-70. doi:10.1016/j.jash.2011.02.007.
64. Bobrie G. I-ADD Study Investigators. I-ADD study: Assessment of Efficacy and Safety Profile of Irbesartan/Amlodipine Fixed-Dose Combination Therapy Compared With Irbesartan Monotherapy in Hypertensive Patients Uncontrolled With Irbesartan 150 mg Monotherapy: A Multicenter, Phase III, Prospective, Randomized, Open-Label With Blinded — End Point Evaluation Study. *Clin Ther*. 2012;34:1720-34. doi:10.1016/j.clinthera.2012.07.001.
65. Bobrie G. I-COMBINE Study Investigators. I-COMBINE study: assessment of efficacy and safety profile of irbesartan/amlodipine fixed-dose combination therapy compared with amlodipine monotherapy in hypertensive patients uncontrolled with amlodipine 5 mg monotherapy: a multicenter, phase III, prospective, randomized, open-label with blinded- end point evaluation study. *Clin Ther*. 2012;34:1705-19. doi:10.1016/j.clinthera.2012.06.026.
66. Kobalava ZhD. Fixed Irbesartan/Amlodipine Combination: Efficacy and Safety of the Use of Four Dosing Regimens in Patients With Arterial Hypertension. *Kardiologija*. 2014;6:15-20. (In Russ) Кобалава Ж.Д. Фиксированная комбинация ирбесартан/амлодипин: эффективность и безопасность применения 4 дозовых режимов у пациентов с артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2014;6:15-20.