



Анализ немедикаментозных методов лечения и антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертонией и хронической болезнью почек (данные национального регистра)

*Аксенова А.В., Ощепкова Е.В., Орловский А.А., Чазова И.Е.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. 3-я Черепковская, д. 15 а, г. Москва 121552, Российская Федерация

Аннотация

Цель исследования. Изучение характеристик и качества медикаментозной терапии и рекомендаций по изменению образа жизни у больных с хронической болезнью почек и артериальной гипертонией и, отдельно, хронической болезнью почек и резистентной артериальной гипертонией, наблюдающихся в первичном звене здравоохранения.

Материалы и методы. Исследование проведено на базе данных регистра АГ (N=43133; 2005–2019г.). Скорость клубочковой фильтрации рассчитывалась по формуле СКД-EPI, структура почек и наличие альбуминурии не оценивались. Анализ был выполнен в программе SPSS (версия 22; SPSS Inc).

Результаты. Целевых значений САД достигали менее половины всех больных. ИАПФ/БРА не были назначены в качестве первой линии антигипертензивной терапии у 18% больных с ХБП 3 ст., при этом мужчинам чаще назначались ИАПФ (70,6% и 66,5%), а женщинам БРА (11,9% и 15,6%). Частота назначения ИАПФ, тиазидных и тиазидоподобных диуретиков практически не изменялась при СКФ ≥ 60 и $60 \geq \text{СКФ} < 30 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$, тогда как частота назначения БРА, БКК, петлевых диуретиков увеличивалась при снижении скорости клубочковой фильтрации. Около 60% больных с АГ были даны советы по коррекции питания и нормализации массы тела (среди больных с ожирением), около 50% — советы по физической активности и ~50% курящих больных получили советы по прекращению курения. Больным с АГ и СКФ ниже $60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ врачи первичного звена давали рекомендации по изменению образа жизни чаще, чем больным с более высокой СКФ. У мужчин с АГ и ХБП 3 ст. выше, чем у женщин заболеваемость ИБС (в 2 раза), ХСН (в 1,5 раза), частота ИМ в анамнезе (в 3,4 раза), частота инсульта в анамнезе (в 1,9 раза). Частота наличия вероятной резистентной АГ увеличивалась при снижении рСКФ — до 23,9% среди больных с неконтролируемой АГ и до 11% с контролируемой.

Заключение. Для больных с АГ и ХБП необходимо достижение целевых значений АД, проведения лекарственной терапии, направленной на блокаду РААС (ИАПФ/БРА), выбора препаратов из группы БКК и диуретиков как препаратов второй и третьей линии. У больных с резистентной АГ необходимо добавление препаратов из группы антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР).

Ключевые слова: артериальная гипертония, резистентная артериальная гипертония, хроническая болезнь почек, медикаментозная терапия, изменение образа жизни, артериальное давление, курение, регистр артериальной гипертонии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Соответствие принципам этики. Информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено комитетом по вопросам этики Института клинической кардиологии Национального медицинского исследовательского центра кардиологии Минздрава России (протокол № 237 от 28.05.2018 г.)

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.10.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.10.2022

Для цитирования: А.В. Аксенова, Е.В. Ощепкова, А.А. Орловский, И.Е. Чазова. Анализ немедикаментозных методов лечения и антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертонией и хронической болезнью почек (данные национального регистра). Системные гипертензии. 2022;19(2):39-46. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-2-39-46>

Информация об авторах:

*Автор, ответственный за переписку: Аксенова Анна Владимировна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела гипертензии НИИ клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, +7 495 414 6186, E-mail: aksenovaannav@gmail.com; ORCID 0000-0001-8048-4882

Ощепкова Елена Владимировна, д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник отдела гипертензии НИИ клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России; ORCID 0000-0003-4534-9890.

Орловский Алексей Александрович, статистик, редактор научно-организационного отдела, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России; ORCID 0000-0002-0794-4683.

Чазова Ирина Евгеньевна, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, руководитель отдела гипертензии НИИ клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, заместитель генерального директора по научно-экспертной работе, ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Минздрава России; ORCID 0000-0002-9822-4357.



Analysis of lifestyle modifications and antihypertensive therapy in patients with arterial hypertension and chronic kidney disease (data from the national registry)

*Aksenova A.V., Oshchepkova E.V., Orlovsky A.A., Chazova I.E.

E.I. Chazov National Research Medical Center of Cardiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, 3-ia Cherepkovskaya, 15a, Moscow 121552, Russian Federation.

Abstract

The aim is to study the characteristics and quality of drug therapy and recommendations for lifestyle changes in patients with chronic kidney disease and arterial hypertension and, separately, chronic kidney disease and resistant arterial hypertension, observed in primary health care.

Materials and methods. The study was carried out on the basis of the AH registry data (N = 43133; 2005–2019 years). Glomerular filtration rate (eGFR) was calculated using the CKD-EPI formula; renal structure and albuminuria were not evaluated. The analysis was performed using the SPSS software (version 22; SPSS Inc).

Results. Less than half of all patients reached the target SBP values. ACE inhibitors/ARBs were not prescribed as first-line antihypertensive therapy in 18% of patients with stage 3 CKD. ACE inhibitors were more often prescribed to men than women (70,6% and 66,5%), and ARBs (11,9% and 15,6%). The frequency of prescribing ACE inhibitors, thiazide and thiazide-like diuretics remained practically unchanged at $\text{GFR} \geq 60$ and $60 \geq \text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$, while the frequency of prescribing ARBs, CCBs, loop diuretics increased with a decrease in glomerular filtration rate. Approximately 60% of patients with hypertension were given advice on nutrition and normalization of body weight (among patients with obesity), about 50% — advice on physical activity and ~50% of smokers received advice on smoking cessation. In patients with hypertension and GFR below $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$, primary care physicians gave advice on lifestyle changes more often than patients with higher GFR . In men with hypertension and 3 stage CKD the incidence of coronary artery disease (2 times), CHF (1,5 times), the incidence of myocardial infarction in history (3,4 times), the incidence of stroke in history (1,9 times) higher than in women. The frequency of the presence of probable resistant hypertension increased up to 23,9% with a decrease of eGFR among patients with uncontrolled hypertension and up to 11% with controlled.

Conclusion. For patients with hypertension and CKD, it is necessary to achieve target values of blood pressure, conduct drug therapy aimed at blocking the RAAS (ACE inhibitors /ARBs), select drugs from the CCB group and diuretics as second and third line therapy. In patients with resistant hypertension the addition mineralocorticoid receptor antagonists is necessary.

Key words: arterial hypertension, resistant arterial hypertension, chronic kidney disease, pharmacological treatment, lifestyle modification, blood pressure, smoking, arterial hypertension registry.

Authors' contributions. All authors meet the ICMJE criteria for authorship, participated in the preparation of the article, the collection of material and its processing.

Conflict of interest. The authors do not declare a conflict of interest. Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

Adherence to ethical standards. Informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of the National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of Russia (protocol No. 237 from 28.05.2018).

For citation: Aksenova A.V., Oshchepkova E.V., Orlovsky A.A., Chazova I.E. Analysis of lifestyle modifications and antihypertensive therapy in patients with arterial hypertension and chronic kidney disease (data from the national registry). *Systemic Hypertension*. 2022;19(2):39–46. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-2-39-46>

Information about the authors:

***Author responsible for correspondence:** Anna V. Aksenova, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Hypertension, Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. ORCID 0000-0001-8048-4882; E-mail: aksenovaannav@gmail.com.

Elena V. Oshchepkova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Department of Hypertension, Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; ORCID 0000-0003-4534-9890

Aleksey A. Orlovsky, Statistician, Editor, Scientific and Organizational Department, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; ORCID 0000-0002-0794-4683

Irina E. Chazova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Hypertension Head of the Department of Hypertension, A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Deputy Director General for Scientific and Expert Work of the E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology; ORCID 0000-0002-9822-4357

Артериальная гипертензия (АГ), по критериям Российского общества по гипертензии, Российским обществом кардиологов, Европейским обществом кардиологов и Европейским обществом гипертензии (ESC/ESH), определяется как повышение уровня артериального давления (АД) $\geq 140/90$ мм рт. ст. [1]. В мире 30% всего взрослого населения страдают АГ, а в некоторых регионах РФ эти цифры достигают 47% среди мужчин и 40% среди женщин, у боль-

ных с ХБП повышение уровня АД имеют около 90% [2, 3, 4]. Хроническая болезнь почек (ХБП) определяется как снижение функции почек (расчётная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) $< 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$) или повреждение почек (часто на это указывает наличие протеинурии) в течение более чем 3 месяцев [5]. Распространённость ХБП в мире постоянно растёт и на настоящий момент составляет 10–15% [6, 7]. Отдельных крупных исследований в Россий-

ской Федерации для оценки распространенности ХБП не проводилось. По данным исследования ЭССЕ-РФ снижение СКФ от незначительного (СКФ < 90) до терминального уровня имели 26,52% респондентов [8]. Частота наличия сниженной функции почек (СКФ) < 60 мл/мин/1,7 м² в 2 раза выше у больных с АГ, чем у людей с нормальным уровнем АД. Частота заболеваемости ХБП увеличивается по мере повышения степени АГ и наиболее часто встречается при резистентной АГ (РАГ). При этом, распространенность РАГ (28,1%) значительно выше у больных с ХБП, чем среди больных с АГ в целом (15–18%) [9, 10, 11, 12, 13]. Повышение уровня АД является одновременно и причиной и следствием ХБП [14, 15, 16]. Артериальная гипертензия и ХБП — независимые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Их совместное воздействие значительно повышает риски заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [17]. Для больных с 3 и 4 стадиями ХБП (СКФ 30–59 мл / мин / 1,73 м² и СКФ 15–29 мл / мин / 1,73 м²) риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний выше, чем риск прогрессирования ХБП до терминальной стадии почечной недостаточности (ХПН) (стадия 5 — СКФ < 15 мл / мин / 1,73 м²) [18, 19]. Именно поэтому, снижение уровня АД так необходимо для замедления прогрессии снижения функции почек, в том числе до ХПН и снижения частоты ССЗ и их осложнений [20, 21]. Формирование представления о целевых значениях уровня АД для больных с ХБП изменялось при получении результатов основных исследований у больных с АГ и ХБП. Часть из них была направлена на изучение возможности нефропротекции (1994 г. — исследование MDRD, 2002 г. — AASK, 2005 г. — REIN-2), часть — кардиопротекции (2010 г. — ACCORD, 2015 г. — SPRINT) [22, 23, 24, 25, 26]. В настоящий момент рекомендации различных обществ основаны на данных этих исследований и различных мета-анализов. Позиция российского общества по артериальной гипертензии состоит в рекомендации всем категориям пациентов достижения уровня АД ниже 140/90 мм рт. ст. У всех пациентов с АГ и ХБП рекомендуется целевой уровень САД в пределах 130–139 мм рт. ст. [1].

Цель данного исследования — изучение характеристик и качества медикаментозного и немедикаментозного лечения больных АГ с ХБП, наблюдающихся в первичном звене здравоохранения.

Материалы и методы

Исследование проводилось методом регистра, метод проведения которого был описан ранее [27, 28]. Проанализирована выборка данных 43133 больных АГ, наблюдающихся в первичном звене здравоохранения в период с 2005 г. по 2019 г. Из амбулаторных карт в автоматизированную аналитическую систему регистра АГ вносились данные осмотра, анамнеза, показателей АД, проводимой терапии и рекомендаций по изменению образа жизни. Для оценки курения применялся специальный опросник, в котором учитывался статус курения в прошлом и на момент обследования.

При обработке данных регистра АГ проведен анализ показателей АД, измеренного в медицинском учреждении (клиническое АД), наличия и выраженности ожирения по формуле индекса массы тела (ИМТ) (кг/рост в м²), равной ≥ 30 кг/м², концентрации креатинина в сыворотке крови. Для клинической характеристики больных АГ с ХПБ в качестве категориальных переменных оценивалось на-

личие ишемической болезни сердца (ИБС), перенесенных инсульта и инфаркта миокарда (ИМ), подтвержденного ЭКГ критериями, хронической сердечной недостаточности (ХСН), фибрилляции предсердий, сахарного диабета 2 и 1 типов (СД 2 типа, СД 1 типа). Антигипертензивная терапия (АГТ) оценивалась по категориальным переменным в соответствии с классом назначенных антигипертензивных препаратов (АГП): ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИААПФ), блокаторы рецепторов к ангиотензину (БРА), блокаторы кальциевых каналов дигидропиридиновые (БККдиг.) и недигидропиридиновые (БККнедиг.), диуретики (тиазидные диуретики (ТД), тиазидоподобные диуретики (ТПД), петлевые диуретики (ПД), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР), бета-адреноблокаторы (ББ), альфа-адреноблокаторы (АБ), статины. Наличие ХБП оценивалась по их функциональному состоянию на основании величины рСКФ, рассчитанной по формуле СКД-EPI [29]. Структура почек и наличие альбуминурии в работе не оценивались. Учитывая ограничения метода регистра, в данной статье условно принято обозначение «сохранный функция почек (Фп) «для рСКФ > 90 мл/мин/1,73 м² и «сниженная функция почек «для рСКФ ≤ 60 мл/мин/1,73 м². Описательный анализ, оценки частот, средних значений, средних значений, стандартных отклонений и межквартильного размаха были выполнены для характеристики изучаемой популяции в отношении исследуемых переменных. Хи-квадрат Пирсона использовался для проверки связи между категориальными переменными. Сравнение между исследуемыми группами проводилось путём сравнения частот в соответствующих категориях, вычислялись отношения шансов вместе с доверительными интервалами внутри каждой из анализируемых групп, по которым также производилось сравнение между ними. В непрерывных переменных нормальность распределения проверялась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова, за которым следовали параметрический (t Стьюдента) или непараметрический (критерий Манна-Уитни) в соответствии с результатом теста нормальности. Для всех проведенных тестов был установлен уровень значимости 95%. Различия переменных с $p < 0,05$ считались значимыми. Все анализы были выполнены в программе SPSS (Статистический пакет для социальных наук, версия 22; SPSS Inc.). Данные представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентиля.

Результаты и обсуждение.

Медиана среднего возраста больных составила 60,6 [54; 69] лет, систолического и диастолического АД (САД и ДАД) — 140 [130; 150] и 80 [80; 90] мм рт. ст. соответственно. В соответствии с классификацией ХБП все больные АГ были разделены на 5 групп в зависимости от величины рСКФ. Более подробно клиническая характеристика групп (рис. 1) и достижение целевых значений АД и показателей липидного профиля рассмотрены в статье [30]. Таким образом, больные со сниженной Фп (СКД-EPI < 60 мл/мин/1,73 м²) вошли в 3–5 группы. В 1 гр. больных АГ с нормальной Фп преобладали мужчины (67,5%), в остальных группах мужчин было меньше, чем женщин (38,7%; 19,5%; 32,1%; 39,1%). По мере снижения величины рСКФ в 1–4 гр. отмечалось увеличение медианы возраста с 56 лет в 1 гр. до 72 лет в 4 гр. Увеличивалась частота наличия ожирения (индекс массы тела (ИМТ)>30)), с 33,5% в 1 гр. до 39,2%; 44,4%; 45,8% во 2, 3 и 4 гр. больных, соответственно, частота

курения на момент заполнения опросника уменьшалась с 39,3% и 19,4% (1 и 2 группы) до 10,1% и 13,4% (3 и 4 группы). Частота ССЗ (ИМ, ИБС, ХСН, фибрилляции предсердий) и перенесенного инсульта и СД была статистически значимо выше у больных АГ с ХБП 3–4 ст. (3 и 4 группы), чем у больных с нормальной функцией почек (1–2 группы) (рис. 1).

Гендерный анализ, проведенный среди больных АГ с ХБП 3 ст., показал, что мужчины в большей степениотягощены ССЗ, чем женщины. ИБС встречалась у них в 2 раза чаще (73,3% vs 38,1%), ИМ в анамнезе в 3,4 раза чаще (20,7% vs 6,1%), инсульт в 1,9 раз чаще (8,9% vs 4,7%), а также в 1,5 раза чаще диагностирована ХСН (69,8% vs 46,6%), чем у женщин этой же группы (табл. 1). Как у мужчин, так и у женщин медиана веса соответствовала показателям избыточной массы тела — ИМТ составил 27,7 [25,4; 30,8] кг/м² и 29,4 [26,6; 33,1] кг/м², соответственно.

Больные АГ с ХБП 5 ст. (стадия почечной недостаточности) в основном наблюдаются у нефрологов. В данном анализе эта группа представлена 46 больными более молодого, по сравнению с больными 1–4 групп, возраста (58,0 [49,3; 66,0] лет). Частота наличия СД 1 типа у них составила 2,5%, в то время как это заболевание в других группах встречалось только в 1% случаев.

Оценка лечения больных АГ с ХБП. Проведение оптимальной медикаментозной терапии позволяет в значительной мере предотвратить развитие фатальных и нефатальных ССЗ [18, 19, 31]. Анализ проводимой антигипертензивной терапии (АГТ) показал следующее. Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) — (ИАПФ/БРА), в среднем назначались более 80% больных 1–3 групп, максимально (83,8%) у больных 3 гр., минимально (58,7%) в 5 гр. (рис. 2). Среди блокаторов РААС чаще назначались ИАПФ: более 65% больных 1–3 групп, 54,2% больных 4 гр. и 41,3% больных 5 гр. Частота назначения БРА увеличивалась с 1 гр. (13,1%) до 4 гр. больных (22,9%). В 5 гр. БРА были назначены у 17,4% больных.

Назначение БКК диг. увеличивалось с 1 до 4 группы (БКК диг. — с 12,4% до 27,5%; БКК недиг. — с 2,4% до 8,4%). В 5 группе БКК диг. назначались в 23,9%, БКК недиг. — в 6,5% случаев.

ТД назначались в 28,2–15,2% случаев, ТПД — в 4,6–10,0% и ПД — в 3,9–35,9% случаев во всех группах больных. При рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м² назначение ТД и ТПД снижалось за счет увеличения доли назначения ПД. Максимально ПД назначались у больных со сниженной Фп (3–5 гр.). Назначение других классов АГП (ББ, АМКР, АБ и препаратов центрального действия) составляло 50–59%, чаще они назначались больным 4 ст. ХБП, по-видимому, для усиления гипотензивного эффекта.

Таким образом, в лечении больных АГ со сниженной Фп основными используемыми препаратами были ИАПФ/БРА — препараты, подавляющие активность РААС, в сочетании с БКК, ПД и АГП других классов. По данным некоторых регистров больных с ХБП прослеживается аналогичная тенденция в назначении ИАПФ/БРА — в 69,0–76,1% случаев при различной рСКФ [32]. В другой выборке больных назначение АГТ было несколько иным — диуретическая терапия составляла порядка 82,9%, а ИАПФ — только 49,9% [33]. Уменьшение назначения ИАПФ, может быть связано с повышением уровня калия в крови при снижении Фп.

Наиболее частое использование блокаторов РААС, БКК и Д в лечении больных АГ с ХБП, как показало данное исследование, соответствует клиническим рекомендациям [34, 18]. ИАПФ и БРА — общепринятое лечение больных

АГ с ХБП в качестве препаратов «первой линии», особенно с протеинурией, в силу их кардио- и ренопротективных эффектов, ингибируя активность мощной вазопрессорной РААС [35]. Кроме того, сам факт снижения АД способствует уменьшению внутриклубочкового давления в почках и, соответственно, протеинурии как при диабетической, так и при недиабетической ХБП [36, 37, 38]. Ранее считалось, что у больных с ХБП без протеинурии в качестве препаратов «первой линии» могут быть использованы БКК, однако их действие уступает блокаде РААС при протеинурии [39]. БКК и Д обладают антигипертензивным и кардиопротективным действием и их применение рекомендуется в составе комбинированной АГТ при ХБП [40]. Диуретическая терапия уменьшает объемную перегрузку, которая встречается у ~50% больных с ХБП, нивелируя ее как независимый фактор риска развития ССЗ [41], способствует уменьшению выраженности ГЛЖ и жесткости артерий у больных с ХБП [40, 42] и нормализации суточного профиля АД [43]. Ограничением проведенного нами исследования было отсутствие данных о дозировках, назначенных АГП. Однако, на фоне проводимой медикаментозной терапии достижение целевых значений в этой группе больных было не достаточным. Целевых значений САД (менее 140 мм рт. ст.) достигали 48,8%; 43,8%; 37,0%; 46,9%; 39,5% и ДАД (менее 90 мм рт. ст.) 62,3%; 61,1%; 56,1%; 60,2%; 48,8% больных 1, 2, 3, 4 и 5 групп, соответственно [30]. Недостижение целевого АД может быть обусловлено как недостаточным назначением АГП и неадекватностью дозировок, так и низкой комплаентностью больных. Так, даже в исследовании SPRINT более чем у половины больных АГ, которым проводилось АГТ с ежемесячным контролем принимаемых препаратов, не достигался целевой уровень АД [23].

С определенными допущениями, в работе была сделана попытка выделить и дать клиническую характеристику больных с резистентной артериальной гипертензией среди больных с неконтролируемой и контролируемой АГ. Больных с неконтролируемой АГ, не достигших целевого АД при применении трех и более классов АГП (среди которых комбинация ИАПФ/БРА + БКК + Д) и больных, достигших целевого АД на фоне приема 4 и более АГП, включая ИАПФ/БРА + БКК + Д + АМКР) условно обозначили как больных с «вероятной резистентной АГ (вРАГ)». Среди больных с неконтролируемой АГ в 1 группе наличие вРАГ можно предположить у 6,9% больных, а среди больных со сниженной Фп (3 и 4 гр.) статистически значимо больше — у 12,2% и 23,9%, соответственно (табл. 2). Доля больных, с контролируемой вРАГ, увеличивалась с 3,1% в 1 группе больных до 7,3% и 11% среди больных 3 и 4 групп, соответственно. В группе больных с контролируемой вРАГ частота назначения 4-х компонентной терапии ИАПФ/БРА, БКК, Д и АМКР возрастала в 5,5 раз. Эта комбинация препаратов была назначена у 0,8%, 1,7%, 2,8% и 4,4% больных в 1, 2, 3 и 4 группах, соответственно. В группе больных с неконтролируемой АГ частота вРАГ при назначении 4-компонентной АГТ, включающей АМКР, при снижении рСКФ увеличивалась в 10 раз к 4 группе больных АГ с ХБП и составила 9,2%. В целом частота вРАГ оказалась в 2 раза выше среди больных с неконтролируемой АГ в сравнении с больными с контролируемой АГ. Частота вРАГ при снижении рСКФ от 90 до 15 мл/мин/1,73 м² среди больных с неконтролируемой АГ возрастала в ~3 раза.

Известно, что резистентность к АГТ повышается при снижении функции почек [44]. Отсутствие данных о суточном профиле АД и приверженности к терапии явилось

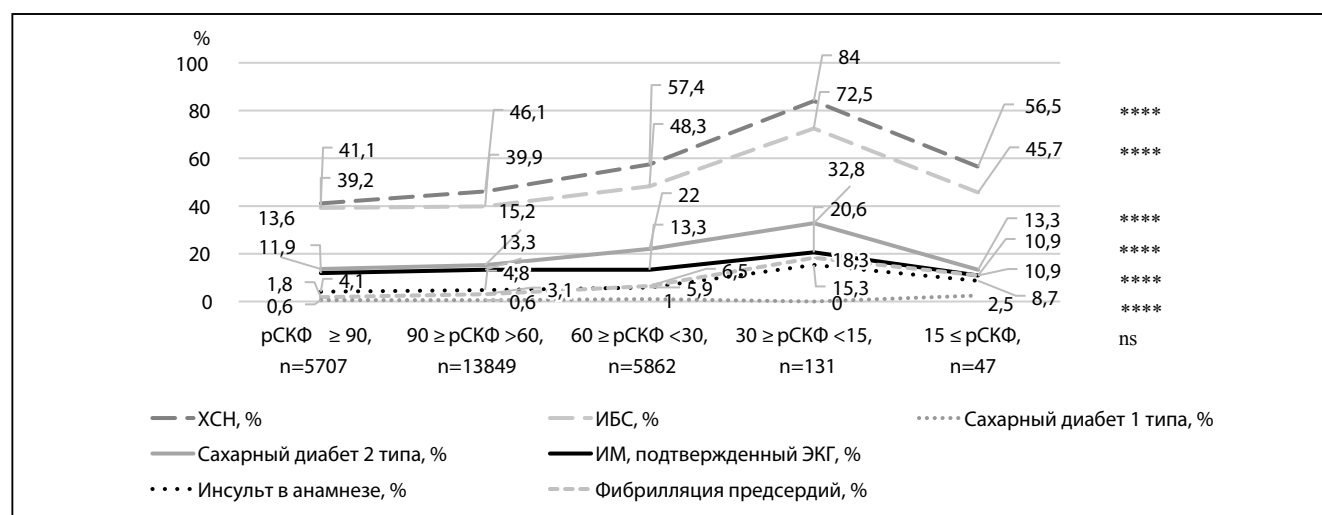


Рисунок 1. Частота сердечно-сосудистых, инсульта (в анамнезе) и сахарного диабета у больных АГ в зависимости от скорости клубочковой фильтрации почек

Figure 1. The frequency of cardiovascular, stroke (history) and diabetes mellitus in patients with hypertension, depending on the glomerular filtration rate

Примечание (Note): Значимость различий определялась при использовании Критерия χ^2 Пирсона (Significance of differences was determined using Pearson's χ^2 test), **** — $p < 0,0001$; ns — $p > 0,05$; ИМ — инфаркт миокарда (MI — myocardial infarction).

ограничением данного исследования. В связи с этим не было возможности оценить наличие маскированной АГ, приверженность к лечению и не оптимальность назначаемых врачами дозировок АГП — наиболее частых причин псевдорезистентной АГ [21].

Необходимо добиваться достижения целевого АД у больных с резистентной АГ для улучшения их прогноза [45]. Результаты данного исследования свидетельствуют о недостаточном назначении АМКР, как препаратов 4 линии у больных с ВРАГ. При недостижении целевого АД целесообразно добавление АМКР в состав комбинированной АГТ, что, как показал ряд исследований, способствует преодолению резистентности к лечению [46].

Коррекция других факторов, способствующих прогрессированию ХБП, также важна для больных АГ, особенно со сниженной Фп. Нормализация массы тела [47], диетический режим (уменьшение потребления поваренной соли, увеличение содержания в пище сложных углеводов, клетчатки и снижение насыщенных жиров), прекращение курения и употребления алкоголя должны быть рекомендованы всем больным. Исследования показали, что уменьшение потребления поваренной соли до 3 г/день дополнительно снижает систолическое АД на 10 мм рт. ст. [48], а до ~6 г/день — уменьшает протеинурию на ~25% [49]. Снижение массы тела способствует не только улучшению контроля АГ, но и уменьшению протеинурии и замедлению темпа прогрессирования ХБП [50]. У больных с ИМТ > 27 кг/м² и протеинурией > 1 г/сутки, снижение массы тела на 4% может снизить протеинурию на 30% [51]. Прекращение курения снижает риск ССО и замедляет темп прогрессирования ХБП [52], при чем как у больных с ССЗ, так и без таковых [53]. В исследовании CRIC, в котором проводилось 4-х летнее наблюдение за 3 тыс. больными с легкой и средней степенью ХБП, было показано, что соблюдение здорового образа жизни (регулярная физическая активность, нормализация массы тела, отказ от курения и соблюдение рекомендованной диеты) приводило к уменьшению риска неблагоприятных исходов: прогрессированию ХБП, атеросклероза и снижению смертности от всех причин [54].

Анализ проводимой врачами немедикаментозной профилактики ССЗ показал, что рекомендации по физической активности были даны более чем половине больных АГ (минимально в 5 группе больных — 47,8%, максимально — 58,9% в группе больных с ХБП 3 ст.) (табл. 3). Советы по здоровому питанию были даны в большем проценте случаев (минимально — 58,7% во 2 группе и 69,6% в 5 группе). Среди курящих больных рекомендации по прекращению курения были даны в 5 гр. только у одной трети больных (33,3%), в 1–4 группах — у 52,8% больных 1 гр. и у 61,5% больных 3 группы. Среди больных с ожирением рекомендации по нормализации массы тела были даны 60,5% больным АГ 4 группы и 75,0% — 5 группы.

Таким образом, исследование показало, что немедикаментозную профилактику врачи больше проводили у больных со сниженной Фп, но нельзя исключить, что мотивацией этого было скорее наличие ССЗ, чем состояние функции почек.

У больных АГ необходимость своевременной оценки функции почек и проведения как медикаментозной терапии, так и немедикаментозных мероприятий определяет прогноз каждого больного. При СКФ > 60 мл/мин/1,73 м² это позволит предотвратить выраженное поражение почек, у больных с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² — обеспечить своевременное лечение и предотвратить развитие ССО, ХПН и снизить смертность. Пациенты с АГ и СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² требуют проведения коррекции как классов применяемых АГП, их дозирования и своевременного лечения сопутствующих состояний. Необходимо подчеркивать важность проведения лекарственной терапии, направленной на блокаду РААС (ИАПФ /БРА), выбора препаратов из группы БКК и диуретиков как препаратов второй и третьей линии. У больных с резистентной АГ необходимо добавление АМКР. Особую настороженность и более частый контроль функции почек требуют больные АГ и наличием СД и ожирением. Для профилактики поражения почек у больных с АГ необходимо на каждом поликлиническом приеме подчеркивать важность отказа от курения, поддержания нормальной массы тела, контроля гликемии у больных с СД и других факторов риска развития ССЗ.

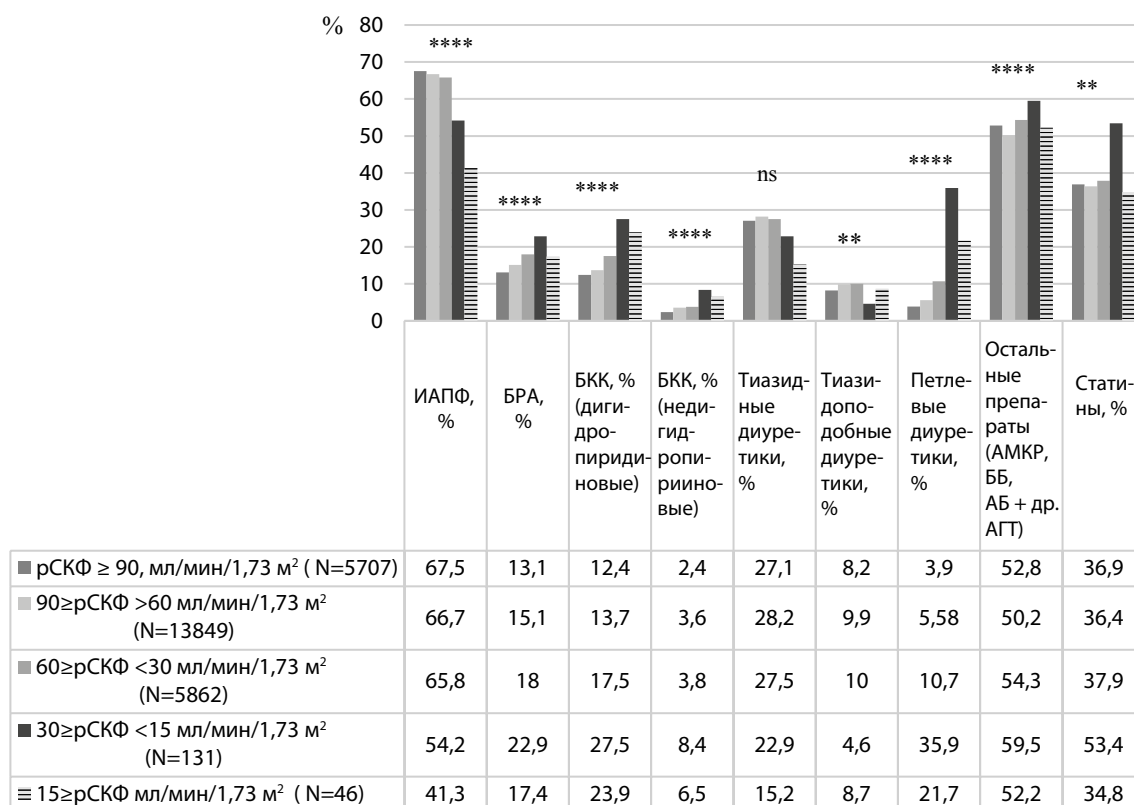


Рисунок 2. Характеристика медикаментозной терапии больных АГ в зависимости от скорости клубочковой фильтрации почек

Figure 2. Characteristics of drug therapy in patients with hypertension, depending on the glomerular filtration rate

Примечание (Note): Значимость различий определялась при использовании Критерия χ^2 Пирсона (Significance of differences was determined using Pearson's χ^2 test)

**** — $p < 0,0001$;

** — $p < 0,01$;

ns — $p > 0,05$;

АБ — альфа-адреноблокаторы (AB — alpha-blockers), АГТ — антигипертензивная терапия (AGT — antihypertensive therapy), АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов (MKR — mineralocorticoid receptor antagonists), ББ — бета-адреноблокаторы (BB — beta-blockers), БМК — блокаторы кальциевых каналов (CCB — calcium channel blockers), БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина (ARBs — angiotensin receptor blockers), ИАПФ — ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (ACE inhibitor — angiotensin-converting enzyme inhibitor), рСКФ — скорость клубочковой фильтрации (eGFR — glomerular filtration rate).

Таблица 1. Гендерные различия клинической характеристики больных с АГ и рСКФ (CKD-EPI) ≤ 60 мл/мин/1,73 м²

Table 1. Sex differences in clinical features of patients with arterial hypertension and estimated glomerular filtration rate (CKD-EPI) ≤ 60 ml/min/1,73 m²

	Мужчины	Женщины	p
Возраст, годы	68 [60; 76]	69 [61; 76]	< 0,05
ИБС, %	73,3 (n=552)	38,1 (n=1456)	< 0,001
ИМ в анамнезе, %	20,7 (n=156)	6,1 (n=232)	< 0,001
Инсульт, %	8,9 (n=67)	4,7 (n=181)	< 0,001
ХСН, %	69,8 (n=526)	46,6 (n=1766)	< 0,001
ЧСС, уд/мин	72 [67; 80]	74 [70; 80]	< 0,05
ИМТ, кг/м²	27,7 [25,4; 30,8]	29,4 [26,6; 33,1]	< 0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,3 [4,6; 6,0]	5 [4,5; 5,7]	< 0,001
ХСЛНП, ммоль/л	2,88 [2,2; 3,7]	2,9 [2,1; 3,6]	ns
ХСЛВП, ммоль/л	1,1 [0,9; 1,4]	1,3 [1,0; 1,8]	< 0,001

Примечание (Note): ИБС — ишемическая болезнь сердца (IHD — ischemic heart disease), ИМ — инфаркт миокарда (MI — myocardial infarction), ИМТ — индекс массы тела (MI — myocardial infarction), рСКФ — скорость клубочковой фильтрации (eGFR — glomerular filtration rate), ХСЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности (LDL cholesterol — low density lipoprotein cholesterol), ХСЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности (HDL cholesterol — high density lipoprotein cholesterol), ЧСС — частота сердечных сокращений (HR — heart rate).

Таблица 2. Частота вероятной резистентной артериальной гипертензии среди больных с контролируемой и неконтролируемой АГ
Table 2. Frequency of presumable arterial hypertension among patients with controlled and uncontrolled hypertension

	рСКФ ≥ 90 , мл/мин/1,73 м ²	90 $\geq$ рСКФ >60 мл/мин/1,73 м ²	60 $\geq$ рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м ²	0 $\geq$ рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м ²	15 $\leq$ рСКФ мл/мин/1,73 м ²	P χ^2 Пирсона
Частота вРАГ среди больных с неконтролируемой АГ (АД кл $\geq 140/90$ мм рт. ст.)						
ИАПФ/БРА + БКК+Д., % (n/N)	6,9% (207/3008)	8,7% (734/8404)	12,2% (522/4290)	23,9% (26/109)	11,5% (3/26)	0,000
ИАПФ/БРА + БКК+Д+ АМКР, % (n/N)	0,9% (28/3008)	1,4% (118/8404)	2,5% (108/4290)	9,2% (10/109)	3,8% (1/26)	0,000
Частота вРАГ среди больных с контролируемой АГ (АД кл $< 140/90$ мм рт. ст.)						
ИАПФ/БРА + БКК+Д+ др АГТ., % (n/N)	3,1% (79/2565)	4,6% (277/6023)	7,3% (173/2369)	11,0% (10/91)	0,0% (0/17)	0,000
ИАПФ/БРА + БКК+Д+ АМКР, % (n/N)	0,8% (20/2565)	1,7% (101/6023)	2,8% (67/2369)	4,4% (4/91)	0,0% (0/17)	0,000

Примечание (Note): АД — артериальное давление (BP, blood pressure), АГ — артериальная гипертензия (BP, arterial hypertension), АГТ — антигипертензивная терапия (AGT, antihypertensive therapy), АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов (AMCR, mineralocorticoid receptor antagonists), БКК — блокаторы кальциевых каналов (CCBs, calcium channel blockers), БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина (ARBs, angiotensin receptor blockers), вРАГ — вероятно резистентная артериальная гипертензия (hRAH, probably resistant arterial hypertension), Д — диуретик (D, diuretic), ИАПФ — ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (ACE inhibitor, angiotensin-converting inhibitor enzyme), рСКФ — скорость клубочковой фильтрации (eGFR — glomerular filtration rate).

Таблица 3. Рекомендации врачей по коррекции факторов риска ССЗ у больных АГ с разной стадией ХБП
Table 3. Cardiovascular disease development risk factors correction in arterial hypertension patients with different stages of chronic kidneys disease in primary care unit

Рекомендации	рСКФ ≥ 90 , мл/мин/1,73 м ²	90 $\geq$ рСКФ >60 мл/мин/1,73 м ²	60 $\geq$ рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м ²	30 $\geq$ рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м ²	15 $\geq$ рСКФ мл/мин/1,73 м ²	P (χ^2 Пирсона)
по физической активности, % (n/N)	52,9 (3019/5707)	53,1 (7354/13849)	58,9 (3452/5862)	52,7 (69/131)	47,8 (22/46)	0,000
здоровому питанию, % (n/N)	59,0 (3367/5707)	58,7 (7354/13849)	65,0 (3810/5862)	64,1 (84/131)	69,6 (32/46)	0,000
прекращению курения, курящие, %, (n/N)	52,8 (908/1721)	56,8 (1123/1977)	61,5 (260/423)	55,6 (5/9)	33,3 (2/6)	0,006
нормализации массы тела при ИМТ ≥ 30 , % (n/N)	71,7 (887/1237)	67,4 (1569/3252)	74,2 (1176/1585)	60,5 (23/38)	75,0 (9/12)	0,000

Примечание (Note): ИМТ — индекс массы тела (BMI — body mass index), рСКФ — скорость клубочковой фильтрации (eGFR — glomerular filtration rate).

Литература/References

- Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019; 16(1):6-31. [Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2019; 16 (1): 6–31 (in Russ.)]. <http://dx.doi.org/10.26442/2075082X.2019.1.190179>
- Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 13(6):4–11. [Muromtseva G.A., Kontsevaia A.V., Konstantinov V.V. idr. Rasprostranennost' faktorov riska neinfektsionnykh zabolevanii v rossiiskoi populiatsii v 2012–2013 gg. Rezul'taty issledovaniia ESSE-RF. Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika. 2014; 13 (6): 4–11 (in Russ.)].
- 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):441–451. <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.09.014>
- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. Lancet. 2005;365(9455):217–223. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)17741-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)17741-1)
- Stevens PE, Levin A; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. Ann Intern Med. 2013;158(11):825–830. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007>
- Coreish J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. JAMA. 2007;298(17):2038–2047. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.298.17.2038>
- Mills KT, Xu Y, Zhang W, et al. A systematic analysis of worldwide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010. Kidney Int. 2015;88(5):950–957. <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2015.230>
- 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):19–24. [Oshchepkova E.V., Dolgusheva Yu.A., Zhernakova Yu.V. et al. The prevalence of renal dysfunction in arterial hypertension (in the frame-work of the ESSE-RF study). Systemic Hypertension. 2015;12(3):19–24 (in Russ.)].
- 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(9):1583–1590. <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.00550113>
- Borghini C, Tubach F, De Backer G, et al. Lack of control of hypertension in primary cardiovascular disease prevention in Europe: Results from the EURICA study. Int J Cardiol. 2016;218:83–88. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.05.044>
- de la Sierra A, Segura J, Banegas JR, et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. Hypertension. 2011;57(5):898–902. <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.168948>
- Thomas G, Xie D, Chen HY, et al. Prevalence and Prognostic Significance of Apparent Treatment Resistant Hypertension in Chronic Kidney Disease: Report From the Chronic Renal Insufficiency Cohort Study. Hypertension. 2016;67(2):387–396. <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06487>
- Egan BM, Zhao Y, Li J, et al. Prevalence of optimal treatment regimens in patients with apparent treatment-resistant hypertension based on office blood pressure in a community-based practice network. Hypertension. 2013;62(4):691–697. <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01448>
- Bidani AK, Griffin KA. Pathophysiology of hypertensive renal damage: implications for therapy. Hypertension. 2004;44(5):595–601. <http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.0000145180.38707.84>
- Brantsma AH, Bakker SJ, de Zeeuw D, de Jong PE, Gansevoort RT. Urinary albumin excretion as a predictor of the development of hypertension in the general population. J Am Soc Nephrol. 2006;17(2):331–335. <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2005111153>
- Kestenbaum B, Rudser KD, de Boer IH, et al. Differences in kidney function and incident hypertension: the multi-ethnic study of atherosclerosis. Ann Intern Med. 2008;148(7):501–508. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-148-7-200804010-00006>
- Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. Lancet. 2013;382(9889):339–352. doi:10.1016/S0140-6736(13)60595-4
- Foley RN, Murray AM, Li S, et al. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population, 1998 to 1999. J Am Soc Nephrol. 2005;16(2):489–495. <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2004030203>
- Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. Arch Intern Med. 2004;164(6):659–663. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.164.6.659>
- Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. N Engl J Med. 1996;334(1):13–18. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199601043340103>
- Cheung AK, Rahman M, Reboussin DM, et al. Effects of intensive BP control in CKD. J Am Soc Nephrol. 2017;28(9):2812–2823. doi:10.1681/ASN.2017020148
- ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2010;362(17):1575–1585. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1001286>
- SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, et al. A Randomized Trial of Intensive

- versus Standard Blood-Pressure Control [published correction appears in *N Engl J Med*. 2017 Dec 21;377(25):2506]. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2103-2116. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1511939>
24. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med*. 1994;330(13):877-884. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199403313301301>
 25. Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial [published correction appears in *JAMA*. 2006 Jun 21;295(23):2726]. *JAMA*. 2002;288(19):2421-2431. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.288.19.2421>
 26. Ruggenenti P, Perna A, Loriga G, et al. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;365(9463):939-946. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)71082-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)71082-5)
 27. Е.В. Ощепкова, П.А. Довгалецкий, В.И. Гриднев. Регистр артериальной гипертензии в первичном звене здравоохранения. Государство и медицина. Кардиология, 2006;3:43-44 [E.V. Oshchepkova, P.A. Dovgalevsky, V.I. Gridnev. Register of arterial hypertension in primary health care. State and medicine. *Atmosphere. Cardiology*, 2006;3:43-44 (in Russ.)]
 28. Ощепкова Е.В., Довгалецкий П.А., Гриднев В.И., Посненкова О.М., Киселев А.Р., Дмитриев В.А., Попова Ю.В., Волкова Е.Н. Структура первичных элементов базы данных российского регистра больных артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью. Кардио-ИТ 2014;1:0202. <http://dx.doi.org/10.15275/cardioit.2014.0202>
 29. Stevens PE, Levin A. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2013;158(11):825-830. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007>
 30. Ощепкова Е.В., Аксенова А.В., Орловский А.А., Чазова И.Е. Хроническая болезнь почек у амбулаторных больных артериальной гипертензией: клиническая характеристика и эффективность лечения (по данным национального регистра). Терапевтический архив. 2022;94(7):810-815. DOI: 10.26442/00403660.2022.07.201744 [Oshchepkova EV, Aksenova AV, Orlovsky AA, Chazova IE. Chronic kidney disease in outpatients with arterial hypertension: clinical characteristics and treatment efficacy (according to the national registry). *Terapevticheskiy Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2022;94(7):810-815 (in Russ.)]. <http://dx.doi.org/10.26442/00403660.2022.07.201744>
 31. Клинические рекомендации Хроническая болезнь почек (ХБП), 2021. Ассоциация нефрологов [Clinical guidelines Chronic kidney disease (CKD), 2021. Association of Nephrologists (in Russ.)].
 32. Unni S, White K, Goodman M, et al. Hypertension control and antihypertensive therapy in patients with chronic kidney disease. *Am J Hypertens*. 2015;28(6):814-822. <http://dx.doi.org/10.1093/ajh/hpu215>
 33. Huaira RMNH, Paula RB, Bastos MG, Colugnati FAB, Fernandes NMDS. Validated registry of pre-dialysis chronic kidney disease: description of a large cohort. *J Bras Nefrol*. 2018;40(2):112-121. <http://dx.doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-3841>
 34. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 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 and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension [published correction appears in *J Hypertens*. 2019 Jan;37(1):226]. *J Hypertens*. 2018;36(10):1953-2041. <http://dx.doi.org/10.1097/HJH.0000000000001940>
 35. 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(4):244-252. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-139-4-200308190-00006>
 36. 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):861-869. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa011161>
 37. Maschio G, Alberti D, Locatelli F, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and kidney protection: the ALPRI trial. The ACE Inhibition in Progressive Renal Insufficiency (ALPRI) Study Group. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1999;33 Suppl 1:S16-S43. <http://dx.doi.org/10.1097/00005344-199900001-00004>
 38. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group [published correction appears in *N Engl J Med*. 1993 Jan 13;330(2):152]. *N Engl J Med*. 1993;329(20):1456-1462. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199311133292004>
 39. Appel LJ, Wright JT Jr, Greene T, et al. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2010;363(10):918-929. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0910975>
 40. Zamboli P, De Nicola L, Minutolo R, et al. Effect of furosemide on left ventricular mass in non-dialysis chronic kidney disease patients: a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(5):1575-1583. <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfq565>
 41. Hung SC, Kuo KL, Peng CH, et al. Volume overload correlates with cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2014;85(3):703-709. <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2013.336>
 42. Edwards NC, Steeds RP, Stewart PM, Ferro CJ, Townend JN. Effect of spironolactone on left ventricular mass and aortic stiffness in early-stage chronic kidney disease: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(6):505-512. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.03.066>
 43. Uzu T, Kimura G. Diuretics shift circadian rhythm of blood pressure from nondipper to dipper in essential hypertension. *Circulation*. 1999;100(15):1635-1638. <http://dx.doi.org/10.1161/01.cir.100.15.1635>
 44. Чазова И.Е., Данилов Н.М., Литвин А.Ю. Рефрактерная артериальная гипертензия. Монография. М.: Атмосфера, 2014. [Chazova I.E., Danilov N.M., Litvin A.Yu. Refractory arterial hypertension. Monograph. M.: Atmosfera, 2014 (In Russ.)]
 45. DiNicolantonio JJ, Bhutani J, Lavie CJ, O'Keefe JH. Evidence-based diuretics: focus on chlorthalidone and indapamide. *Future Cardiol*. 2015;11(2):203-217. <http://dx.doi.org/10.2217/fca.14.83>
 46. Yugar-Toledo JC, Modolo R, de Faria AP, Moreno H. Managing resistant hypertension: focus on mineralocorticoid-receptor antagonists. *Vasc Health Risk Manag*. 2017;13:403-411. Published 2017 Oct 16. <http://dx.doi.org/10.2147/VHRM.S138599>
 47. Kovesdy CP, Furth SL, Zoccali C; World Kidney Day Steering Committee. Electronic address: myriam@worldkidneyday.org; World Kidney Day Steering Committee. Obesity and Kidney Disease: Hidden Consequences of the Epidemic. *J Ren Nutr*. 2017;27(2):75-77. <http://dx.doi.org/10.1053/j.jrn.2017.01.001>
 48. Slagman MC, Waanders F, Hemmelder MH, et al. Moderate dietary sodium restriction added to angiotensin converting enzyme inhibition compared with dual blockade in lowering proteinuria and blood pressure: randomised controlled trial. *BMJ*. 2011;343:d4366. Published 2011 Jul 26. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.d4366>
 49. Vogt L, Waanders F, Boomsma F, de Zeeuw D, Navis G. Effects of dietary sodium and hydrochlorothiazide on the antiproteinuric efficacy of losartan. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(5):999-1007. <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2007060693>
 50. Navaneethan SD, Yehner H, Moustarah F, Schreiber MJ, Schauer PR, Beddhu S. Weight loss interventions in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(10):1565-1574. <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.02250409>
 51. Morales E, Valero MA, León M, Hernández E, Praga M. Beneficial effects of weight loss in overweight patients with chronic proteinuric nephropathies. *Am J Kidney Dis*. 2003;41(2):319-327. <http://dx.doi.org/10.1053/ajkd.2003.50039>
 52. Orth SR. Effects of smoking on systemic and intrarenal hemodynamics: influence on renal function. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15 Suppl 1:S58-S63. <http://dx.doi.org/10.1097/01.asn.0000093461.36097.d5>
 53. Orth SR, Hallan SI. Smoking: a risk factor for progression of chronic kidney disease and for cardiovascular morbidity and mortality in renal patients--absence of evidence or evidence of absence? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(1):226-236. <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.03740907>
 54. Ricardo AC, Anderson CA, Yang W, et al. Healthy lifestyle and risk of kidney disease progression, atherosclerotic events, and death in CKD: findings from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis*. 2015;65(3):412-424. <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.09.016>