10.21518/2079-701X-2017-12-18-25

А.М. ЕСАЯН, д.м.н., профессор, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК:

ФАКТОРЫ РИСКА, РАННЕЕ ВЫЯВЛЕНИЕ, ПРИНЦИПЫ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

В обзорной статье представлены сведения о распространенности хронической болезни почек (ХБП) в мире и в Российской Федерации, основных причинах роста числа лиц с ХБП. Особое внимание уделено критериям ранней диагностики ХБП и современным подходам к замедлению темпов прогрессирования, основанным на результатах ключевых международных контролируемых клинических исследований. Представлено обоснование строгого контроля артериального давления и применения в первую очередь классов антигипертензивных средств, воздействующих на ренин-анигиотензин-альдостероновую систему для целей нефропротекции.

Ключевые слова: *хроническая болезнь почек, скорость клубочковой фильтрации, альбуминурия, антигипертензивная терапия, ренин-ангиотензин-альдостероновая система.*

A.M. EASYAN, MD., Prof., Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University

CHRONIC RENAL DISEASE: RISK FACTORS, EARLY DETECTION, PRINCIPLES OF ANTIHYPERTENSIVE THERAPY

The review article provides data on prevalence of the chronic renal disease in the world and in the Russian Federation, major growth factors of persons with chronic renal disease (CRD). Special attention is focused on criteria of early CRD diagnostics and modern approaches to deceleration of progression rates based on results of key international clinical studies. A justification of the strict control of the arterial pressure and application of the antihypertensive agents affecting rennin-angiotensin-aldosterone system for the purposes of nephroprotection is demonstrated.

Keywords: *chronic renal disease, glomerular filtration rate, albuminuria, antihypertensive therapy, rennin-angiotensin-aldosterone system.*

ВВЕДЕНИЕ

В 2002 г. медицинское сообщество впервые пришло к соглашению о единой системе дефиниций и стадирования хронической болезни почек (ХБП) [1]. ХБП – наличие любых признаков повреждения почек (патологическая альбуминурия/протеинурия, патологический осадок мочи, гистологические признаки поражения почек, отклонения по результатам лучевой диагностики) и/или клубочковая фильтрация < 60 мл/мин/1,73 м^2, сохраняющиеся в течение 3-х и более месяцев. Концепция ХБП получила дальнейшее развитие в клинических рекомендациях международной организации KDIGO [2], а также ряда национальных ассоциаций, в т. ч. Научного общества нефрологов России [3]. Стадия ХБП оценивается по величине расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) (*табл. 1*).

Обновленные клинические рекомендации по ХБП KDIGO 2012 были дополнены тремя значимыми нововведениями:

- включена причина развития ХБП (нозология);
- стадия ХБП С3 была разделена на категории С3а и С3б (*табл. 1*);
- добавлена категория «альбуминурия» (А) (*табл. 2*).

В новой редакции классификации KDIGO 2012 были выделены подстадии для ХБП С3: С3а (рСКФ 45–59 мл/мин/1,73 м^2) и С3б (рСКФ 30–44 мл/мин/1,73 м^2). Это обосновывается тем, что почечный и сердечно-сосудистый прогнозы существенно разнятся: если у лиц с ХБП С3а весьма высоки сердечно-сосудистые риски при умеренных темпах прогрессирования ХБП, то у пациентов с ХБП С3б высока вероятность дожить до начала заместительной почечной терапии (ЗПТ), не погибнув от сердечно-сосудистых осложнений [2].

Выделяются 3 категории альбуминурии (*табл. 2*): А1 – нормальная или умеренно повышенная (< 30 мг/сут), А2 – высокая (30–300 мг/сут), А3 – очень высокая (> 300 мг/сут) [2]. Суточную экскрецию альбумина с мочой можно оценить, определив концентрации альбумина (мг) и креатинина (г) в разовой пробе мочи (предпочтительно утренней). Величина отношения этих показателей (альбумин/креатинин) высокодостоверно коррелирует с суточной

Таблица 1. Классификация ХБП KDIGO 2012

Категория СКФ	Описание	СКФ (мл/мин)
С1	Поражение почек с нормальной или повышенной СКФ	≥90 (Т) **
С2	Легкая степень снижения СКФ	60–89 (Т) **
С3а	Средняя степень снижения СКФ	45–59 (Т) **
С3б		30–44 (Т) **
С4	Тяжелая степень снижения СКФ	15–29 (Т) **
С5	Хроническая почечная недостаточность	<15 (Д) * или (Т) **

*(Д) – диализная терапия; **(Т) – трансплантация почки

альбуминурией (коэффициент корреляции приближается к единице).

К решению о включении категории альбуминурии в стратификацию ХБП эксперты пришли на основании результатов ряда крупных исследований. Сведения о значимости патологической альбуминурии как фактора высокого риска кардиальной и ренальной заболеваемости и смертности при сахарном диабете (СД), артериальной гипертензии (АГ), у пожилых были достаточно хорошо изучены [4–6]. Однако оказалось, что это справедливо также для общей популяции людей без явных признаков хронических заболеваний.

Так, в крупном метаанализе, включавшем когорту из более чем 100 тыс. участников, которым определяли отношение альбумин/креатинин в разовой порции мочи (14 публикаций), и 1 128 310 участников с определением протеинурии с помощью тест-полосок (7 публикаций) было показано, что рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2 и альбуминурия 10 мг/л и более являются независимыми и строгими предикторами риска смерти в общей популяции людей [7].

В исследовании PREVEND [8] жителям г. Гренингем (Нидерланды) в возрасте 28–75 лет (n = 85 421) в период с 1997 по 1998 г. по почте были разосланы опросники, позволявшие получить информацию о наличии у них факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а также контейнер для сбора мочи с целью определения альбуминурии. Более половины респондентов откликнулись на предложение. За период наблюдения (около 3-х лет) умерло 516 человек. Результаты анализа причин смертей показали, что существует прямая и строгая корреляция между выраженностью альбуминурии и смертностью (кардиальной и некардиальной) в общей популяции людей. Причем наиболее значимая корреляция была установлена с кардиоваскулярной летальностью.

Причины такой закономерности до настоящего времени являются предметом изучения. Следует отметить, что единственный путь поступления альбумина в конечную мочу – проникновение через гломерулярную базальную мембрану, поэтому патологическая альбуминурия, несомненно, является следствием повреждения стенок капилляров клубочка. Она может возникнуть вследствие повышения внутриклубочкового давления (например, при гипергликемии, АГ, олигонефронии и т. д.) [9, 10]. Но патологическая альбуминурия – это также проявление эндотелиальной дисфункции [11–13]. Таким образом, стойкую альбуминурию, превышающую 30 мг/сут, можно рассматривать как интегральный показатель повреждения эндотелия сосудов, что объясняет тесную корреляцию с кардиоваскулярными рисками.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ХБП

Благодаря разработке четких критериев диагностики ХБП и оценки степени выраженности почечного повреждения удалось получить унифицированный инструмент для проведения крупных эпидемиологических исследований с использованием обширных баз данных, охватывающих различные регионы мира [14]. Выводы оказались впечатляющими – более 10% людей имеют ХБП, что примерно равно количеству больных с СД [15]. При этом в старших возрастных группах данный показатель существенно выше – 20% у лиц старше 60 лет и 35% – после 70 лет [16].

Таблица 2. Классификация ХБП KDIGO 2012. Категории альбуминурии

Категория	Экскреция альбумина (мг/24 ч)	Отношение альб./креат.		Описание
		мг/ммоль	мг/г	
A1	<30	<3	<30	Норма или умеренно повышенная
A2	30–300	3–30	30–300	Высокая
A3	>300	>30	>300	Очень высокая

В 1990 г. среди всех причин преждевременной смерти летальность от ХБП занимала 27-е место (15,7 случая на 100 тыс. населения в год), но переместилась на 18-е место в 2010 г. – 16,3% на 100 тыс. населения [17]. По темпам нарастания за последние 20 лет этот показатель (82%) уступает только ВИЧ/СПИД у (+396%) и СД – +93%. Однако при анализе баз данных США и Австралии определенная часть лиц, умерших от СД, имели почечную недостаточность, но при кодировании причины смерти был отмечен только СД, без учета почечного осложнения [18]. Исходя из этого, авторы справедливо допускают, что показатели фактически зарегистрированной смертности от почечного заболевания, связанного с диабетом, в 4–9 раз меньше реальной.

Распространенность ХБП С3–С5 стадий в среднем в мире составляет 10,6%. Если же включать всех пациентов (ХБП С1–С5), то цифра достигнет 13,4% [19]. Такие оценки дали возможность авторам этого крупнейшего исследования полагать, что распространенность ХБП, возможно, даже выше, чем распространенность СД, составляющая 8,2% [20].

ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ ХБП

АГ, СД и ожирение – неинфекционные заболевания с наибольшими темпами роста в мире. В то же время это важнейшие факторы риска развития ХБП.

Распространенность ожирения в прошлом столетии значительно увеличилась. Например, в США число лиц с ожирением (ИМТ >30 кг/м^2) у лиц старше 60 лет возросло с 3,4% в 1980 г. до 30% в 2000 г. [21]. Не менее серьезная ситуация с ожирением и в развивающихся странах [22]. В свою очередь рост числа людей с ожирением коррелирует с увеличением числа гипертоников и больных с СД [23].

В развитых и развивающихся странах ведущими причинами ХБП являются СД и АГ [14]. Эти две нозологии вносят самый существенный вклад в рост числа пациентов с ХБП, нуждающихся в диализном лечении или трансплантации почки. В настоящее время в США почти поло-

вину всех диализных пациентов составляют диабетики и около 27% – больные с АГ [24].

По данным регистра РФ по терминальной хронической почечной недостаточности (ТХПН) [25], в нозологической структуре диализных пациентов в среднем по стране больные с диабетической нефропатией составляли 13,8%, а с гипертоническим нефросклерозом – всего 7,2%. Преобладал диагноз «хронический гломерулонефрит» (37,8%). При этом его удельный вес был существенно ниже в Москве и Санкт-Петербурге по сравнению с другими федеральными округами. Это можно объяснить двумя факторами: (1) преобладанием в нашей стране диализных пациентов более молодого возраста и (2) относительно редким применением методов морфологической верификации диагноза почечного заболевания (за исключением нескольких крупных нефрологических центров). На наш взгляд, играет роль также необоснованная постановка диагноза «хронический гломерулонефрит». Строго говоря, термин «хронический гломерулонефрит» – это не нозологическая категория, а клинический синдром (эквивалент хронического нефритического синдрома). В то же время в повседневной клинической практике термин часто используют для описания даже минимальной протеинурии в сочетании с АГ и прогрессирующей почечной недостаточностью – симптомокомплекс, который может наблюдаться, например, при гипертоническом нефросклерозе, тубуло-интерстициальном нефрите и т. д. Согласно нашим данным, полученным на основании изучения результатов нефробиопсий пациентов с минимальной протеинурией и умеренной АГ, поступивших на обследование с диагнозом «хронический гломерулонефрит», частота гипертонического нефроангиосклероза составила 12,1% [26].

Следует отметить, что доля диализных пациентов с СД с 2000 по 2013 г. увеличилась почти в 3 раза – с 5 до 14%, с «гипертензивным нефросклерозом» – в 3,5 раза (с 2 до 7,2%).

К сожалению, на сегодняшний день обеспеченность столь дорогостоящими методами ЗПТ в России существенно уступает таковой в развитых странах. Тем не менее, учитывая тренд к существенному росту количества диализных мест в стране, а также успехи в области кардиологии и эндокринологии, повышение продолжительности жизни населения, надо ожидать дальнейшего увеличения числа диабетиков и гипертоников на ЗПТ. Ведь, по данным регистра 2015 г., в России было зарегистрировано более 4 млн лиц с СД [27], а АГ в России страдает 40 млн человек, что составляет около 40% всего взрослого населения [28].

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК И КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ РИСКИ

Актуальность проблемы ХБП еще больше возросла, когда ряд крупных исследований показал, что даже ранняя стадия заболевания связана с увеличением распространенности и тяжести многочисленных нарушений и неблагоприятных исходов. В частности, ХБП признана важным и независимым фактором риска ССЗ [29].

В популяционном исследовании с включением 1 120 295 лиц с имеющимися у них данными о рСКФ Goa et al. [30] установили практически линейную обратную зависимость между рСКФ и риском общей летальности, кардиоваскулярных событий и госпитализаций по причине ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, заболеваний периферических артерий. Эта зависимость становилась еще более значимой у пациентов с рСКФ менее 45 мл/мин/1,73 м^2.

Сведения о значимости патологической альбуминурии как фактора высокого риска кардиальной и ренальной заболеваемости и смертности оказались справедливыми для общей популяции людей без явных признаков хронических заболеваний

У больных с ХБП С2 частота новых сердечно-сосудистых событий составляет 4,8% и увеличивается почти вдвое при ХБП С3–С4 [31], а вероятность развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у пациентов на диализе или у реципиентов почечного трансплантата в десятки раз выше, чем в общей популяции.

Результаты изучения прогноза ХБП (Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium) продемонстрировали достоверную и самостоятельную связь рСКФ и альбуминурии с общей и сердечно-сосудистой смертностью, прогрессированием ХБП и риском развития острого повреждения почек (ОПП) [32].

Таким образом, ХБП – не просто медицинская, но и важнейшая социальная и экономическая проблема, в которую основной вклад вносят СД и АГ. Впрочем, пациенты с СД почти всегда имеют также повышенное артериальное давление (АД).

Очевидно, что предпочтительным подходом для воздействия на такие глобальные негативные тренды являются раннее выявление ХБП и терапевтические вмешательства, направленные на лечение основного заболевания, снижение темпов прогрессирования почечной дисфункции, а в идеале – стабилизация либо обратное развитие ее.

ПОДХОДЫ К НЕФРОПРОТЕКЦИИ

Стратегии подходов к терапии ХБП разнообразны и зависят в первую очередь от основного почечного заболевания, выраженности почечной дисфункции, осложнений и сопутствующей патологии. В случае с СД – это, конечно, контроль уровня гликемии в пределах целевых значений [2].

Контроль артериального давления. Однако контроль АД является важнейшим подходом для вторичной профилактики прогрессирования почечной дисфункции у подавляющего большинства пациентов с ХБП. Очень крупное 16-летнее эпидемиологическое наблюдение MRFIT (с участием 332 544 мужчин) показало, что у лиц с высоким нормальным АД риск ТХПН в 1,9 раза выше, чем

у лиц с оптимальным АД (<120/80 мм рт. ст.) [33]. На основании этих и других данных в середине 1990-х гг. был выдвинут тезис: чем ниже АД, тем меньше риск ТХПН. После публикации результатов известного клинического исследования MDRD [34] были предложены рекомендации по целевым уровням АД: 130/80 мм рт. ст. при суточной протеинурии < 1 г и 125/75 мм рт. ст. – при суточной протеинурии более 1 г. Однако указанные рекомендации основывались на результатах нескольких обсервационных исследований и только одного, указанного выше, рандомизированного исследования (MDRD). Последующие интервенционные исследования не подтвердили преимущества более строгого контроля АД (<125–130/75–80 мм рт. ст.) для замедления прогрессирования ХБП [35, 36]. Более того, post hoc-анализ, выполненный после исследования IDNT [37], показал, что более строгий контроль систолического АД (120 мм рт. ст.) ассоциировался с более высокой частотой кардиоваскулярных событий.

По этой причине в клинических рекомендациях KDIGO 2012 [2] верхний порог целевых значений АД был смещен до уровня ≤140/90 мм рт. ст. при альбуминурии ≤ 30 г/сут и до 130/80 мм рт. ст. при альбуминурии, превышающей 30 мг/сут.

Недавно были опубликованы результаты исследования SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) [38], куда были включены пациенты (n = 9361) с уровнем АД ≥ 130 мм рт. ст. и высоким кардиоваскулярным риском. Пациенты были поделены на 2 группы: интенсивная терапия (целевой уровень АД <120 мм рт. ст.) и стандартная терапия (целевой уровень АД <140 мм рт. ст.). Исходный уровень АД в группах был сопоставим (139,7/78,2 мм рт. ст. и 139,7/78,0 мм рт. ст. соответственно). Через 1 год наблюдения АД в группе интенсивной терапии составляло 121,4/68,7 мм рт. ст., в группе стандартной терапии – 136,2/76,3 мм рт. ст.

Исследование было досрочно прекращено, т. к. пациенты из группы интенсивной терапии после среднего срока наблюдения 3,3 года имели на 25% меньше случаев больших кардиоваскулярных событий (острый инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, кардиальная смерть). Относительный риск летальности от любой причины в этой группе также был существенно ниже (- 27%).

Авторы также специально изучали вторичные конечные точки, касающиеся почечных исходов: (1) в группе пациентов с ХБП с исходной рСКФ в пределах 20–60 мл/мин/1,73 м^2 – вероятность снижения рСКФ на ≥50% или развитие терминальной почечной недостаточности; (2) у участников исследования без ХБП – вероятность снижения рСКФ на ≥30% (со снижением рСКФ до уровня < 60 мл/мин/1,73м^2); (3) у пациентов с ХБП или без ХБП – относительный риск нарастания альбуминурии.

Результаты анализа вторичных конечных точек по почечным исходам:

- у лиц, исходно имевших ХБП, – отсутствие отличий по почечным исходам;
- у лиц с ХБП или без ХБП – отсутствие отличий по частоте нарастания альбуминурии.

Однако у лиц без предшествующей ХБП существенно большей оказалась частота снижения рСКФ – на ≥30% в группе интенсивной терапии (127 *vs.* 37; p < 0,0001).

В дополнение к этому частота некоторых серьезных побочных эффектов, включая гипотензию, острое повреждение почек или почечную недостаточность, была выше в группе интенсивной терапии.

Похожие результаты получили D. Ettehad et al. [39]. При проведении систематического и метаанализа в базе MEDLINE был выполнен поиск масштабных исследований по оценке терапии, направленной на снижение АД, которые были опубликованы в период с 1 января 1966 г. по 7 июля 2015 г. В метаанализ были включены 123 исследования с участием 613 815 пациентов. Снижение систолического АД на каждые 10 мм рт. ст. сопровождалось значимым снижением относительного риска (ОР) основных сердечно-сосудистых событий (0,80), ишемической болезни сердца (0,83), инсульта (0,73) и сердечной недостаточности (0,72). В изученных популяциях это привело к значимому (13%) снижению смертности от всех причин (ОР – 0,87; ДИ 0,84–0,91). Однако эффект в отношении почечной недостаточности оказался незначимым (0,95, 0,84–1,07).

Таким образом, при более жестком контроле АД результаты по кардиоваскулярным исходам были вполне обнадеживающими, однако в отношении нефропротекции полученные данные оказались не столь однозначными – в лучшем случае нейтральными, а в определенных ситуациях – даже отрицательными. Следовательно, при выборе тактики строгого контроля АД с целью кардиопротекции необходимо тщательно мониторировать показатели функционального состояния почек – в первую очередь оценку рСКФ.

Важнейшим компонентом нефропротективной терапии является воздействие на активность *ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)*. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) замедляют темпы прогрессирования ХБП благодаря снижению внутриклубочкового давления, тем самым предотвращая гемодинамический удар, который приводит в конечном итоге к гломерулосклерозу [40, 41].

Одним из наиболее исследованных препаратов с очень надежной доказательной базой является нолипрел А («Лаборатории Сервье», Франция) – фиксированная комбинация периндоприла аргинина и индапамида

Эффективность подавления РААС для замедления темпов прогрессирования ХБП и снижения протеинурии/альбуминурии подтверждена рядом крупных проспективных рандомизированных исследований (REIN, BENEDICT, IDNT, RENAAL, MARVAL и др.), этому также посвящено большое количество метаанализов и оригинальных исследований [42]. Однако проблема в том, что достижение целевых уровней АД – достаточно серьезная проблема. Так, по данным NHANES (The National Health

and Nutrition Examination Surveys) за 1988–2008 гг. [43], в США в общей популяции только 40% гипертоников имели целевые уровни АД, у остальных уровень АД был выше 140/90 мм рт. ст.

Еще хуже обстоят дела в России, где целевой уровень АД имели только 24% лиц с АГ [44].

Намного сложнее контролировать АД у пациентов с ХБП. Многие из них имеют так называемую резистентную АГ, и частота ее встречаемости обратно коррелирует со степенью снижения клубочковой фильтрации: 22,3%, 39,4% и 54,2% при уровнях рСКФ > 60 мл/мин/1,73 м^2, 30–60 мл/мин/1,73 м^2 или < 30 мл/мин/1,73 м^2 соответственно [45].

Практически всегда для достижения целевого АД у лиц с ХБП приходится назначать 2—3 (иногда и более) антигипертензивных препарата.

С учетом эффективности как иАПФ, так и БРА для органопротекции напрашивается предположение об аддитивном эффекте одновременного назначения этих двух классов препаратов. Однако результаты ряда РКИ не подтвердили данное допущение.

В исследовании ONTARGET [46] пациенты с поражением коронарных, периферических артерий, цереброваскулярными заболеваниями или СД с поражением органов-мишеней были распределены на прием телмисартана, рамиприла или их комбинации. Терапия комбинацией телмисартана с рамиприлом не имела преимуществ по всем исследуемым конечным точкам (общая и кардиоваскулярная летальность, острый инфаркт миокарда, инсульт, госпитализация в связи с развитием застойной сердечной недостаточности) по сравнению с монотерапией рамиприлом или телмисартаном, но была сопряжена с существенно большей частотой случаев гипотензии, синкопе и почечной дисфункции. Исследование было досрочно прекращено по решению наблюдательного совета из соображений безопасности для пациентов.

В другом исследовании – VANEPHRON-D [47] были изучены уже почечные исходы (прогрессирование ХБП, риск развития ОПП, гиперкалиемии, а также кардиоваскулярные события) при назначении БРА (лозартан) или комбинации БРА и иАПФ (лозартан + лизиноприл). Данное исследование также показало отрицательный результат комбинированной терапии в связи с большей частотой серьезных нежелательных явлений (ОПП, гиперкалиемия) при отсутствии каких-либо преимуществ по воздействию на течение нефропатии.

Таким образом, представленные РКИ указывают на нецелесообразность одновременного назначения иАПФ и БРА для целей кардио- и/или нефропротекции.

Результаты исследования ALTITUDE [48] с применением прямого ингибитора ренина – алискирена в комбинации с иАПФ или БРА также оказались негативными.

Блокада другого компонента РААС – альдостерона, по-видимому, в определенных ситуациях может быть рассмотрена для усиления антигипертензивной терапии. В британском исследовании PATHWAY-2 [49] пациентам с резистентной АГ к трехкомпонентной терапии по схеме А + К + Д (где А – иАПФ или БРА, К – блокатор кальциевых каналов, Д – тиазидовый или тиазид-подобный диуретик) методом двойной слепой перекрестной рандомизации добавляли доксазозин (4–8 мг), бисопролол (5–10 мг), спиронолактон (25–50 мг) или плацебо. Из соображений безопасности пациенты с рСКФ ≤45 мл/мин/1,73 м^2 исключались из исследования. Из 285 пациентов, включенных в исследование, 230 последовательно получили каждый из 4-х вариантов терапии по 12 нед. Через 6 нед. при недостаточной эффективности лечения дозу препарата удваивали. В результате наиболее эффективным препаратом оказался спиронолактон, который значимо превосходил по эффективности все остальные. Авторы объясняют такой феномен натрийуретическим действием спиронолактона, полагая, что ретенция натрия является одним из важнейших факторов резистентности АГ. Однако блокада рецепторов альдостерона не ограничивается только выведением натрия почками. Уже давно известен так называемый «феномен ускользания», когда после некоторого снижения уровня альдостерона в крови после блокады РААС уровень его постепенно нарастает, несмотря на дальнейший прием иАПФ или БРА [50]. Установлено усиление антипротеинурического эффекта при назначении селективных и неселективных антагонистов альдостерона в дополнение к стандартной терапии иАПФ или БРА у людей и экспериментальных животных [51]. Нами показано значительное улучшение показателей ремоделирования сердца у диализных пациентов с анурией после 6-месячного приема спиронолактона в дозе 25–50 мг 1 р/сут [52]. При выборе такого подхода исходили из того, что при полном нефросклерозе риск гиперкалиемии практически сводится к нулю, т. к. отсутствуют минералокортикоидные рецепторы, ответственные за транспорт калия в нефроне. У пациентов отмечалось также существенное улучшение параметров, характеризующих функцию эндотелия [53].

Результаты изучения прогноза ХБП (Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium) продемонстрировали достоверную и самостоятельную связь рСКФ и альбуминурии с общей и сердечно-сосудистой смертностью, прогрессированием ХБП и риском развития острого повреждения почек

Сочетание иАПФ либо БРА с диуретиками в 1,5 раза увеличивает их антигипертензивный и антипротеинурический эффект, поэтому на рынке существует множество фиксированных комбинаций, содержащих диуретик.

Одним из наиболее исследованных препаратов с очень надежной доказательной базой является нолипрел А («Лаборатории Сервье», Франция) – фиксированная комбинация периндоприла аргинина и индапамида. В одном из самых значимых рандомизированных клинических исследований – ADVANCE [54] у больных с СД добавление фиксированной комбинации периндоприла и индапамида к обычной антигипертензивной терапии ассоциировалось со снижением общей и сердечно-сосу-

дистой смертности и риска коронарных событий. Такие же результаты были получены в более раннем исследовании PROGRESS: снижение рисков нефатального инфаркта на 42%, а всех коронарных событий – на 35% [55].

С учетом изложенных выше сведений о колоссальном вкладе именно СД в увеличение числа пациентов с терминальной ХБП очень важно, что у включенных в исследование пациентов, принимавших нолипрел А, существенно снизилась частота почечных событий (на 21%; $p < 0{,}0001$) по сравнению с теми, кто получал плацебо. В частности, достоверно снизился риск повышения альбуминурии (на 21%; $p < 0{,}0001$), замедлилось дальнейшее нарастание альбуминурии (на 31%; $p = 0{,}0074$). Эффект лечения не зависел от уровня исходного АД [54]. Данный факт стал предметом специальных исследований. Оказалось, например, что периндоприл у экспериментальных животных значимо уменьшает площадь некальцифицированных атеросклеротических бляшек [56]. Периндоприлат подавляет апоптоз клеток эндотелия как у людей, так и у экспериментальных животных в значительно большей степени, чем другие иАПФ (эналаприл, квинаприл, рамиприл и олаприл) [57]. Возможно, это связано с наиболее высокой по сравнению с другими иАПФ липофильностью препарата и, соответственно, высокой аффинностью к тканевой АПФ [58].

По-видимому, также свой вклад в позитивные эффекты нолипрела А вносит входящий в его состав индапамид. В частности, последний оказался сопоставимым по способности снижения альбуминурии с каптоприлом и эналаприлом [59]. Кроме того, индапамид отличается высоким сродством к жировой ткани [60]. В отличие от других тиазидовых диуретиков, антигипертензивный эффект которых обусловлен усилением диуреза и натрийуреза, индапамид способен прямо влиять на резистентность периферических сосудов, хотя механизм этого феномена пока неясен [61]. В пользу этого говорит снижение АД у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, что не наблюдается при применении других тиазидовых диуретиков [62].

Через 2 года после завершения исследования ADVANCE авторы инициировали наблюдение за пациентами, участвовавшими в данном исследовании, назвав эту программу ADVANCE-ON. Важно, что дизайн исследования, последующий анализ и интерпретация данных были выполнены только командой исследователей, без участия коммерческого спонсора – компании Servier International. Последней была дана возможность комментировать финальную драфт-версию рукописи, но она не могла повлиять на решение о выборе издания для публикации материала [63].

Конечными точками наблюдения были смерть от любой причины или макрососудистые события. В проекте согласились принять участие 8494 из 11 140 пациентов, ранее участвовавших в ADVANCE (всего 172 исследовательских центра из 215, участвовавших в исследовании ADVANCE, – 80%). Медиана общей продолжительности наблюдения составила 9,9 года, и результаты оказались впечатляющими. Риск общей и кардиоваскулярной летальности к концу

Нолипрел® А Би-форте (Noliprel® A Bi-forte)

СОСТАВ*. Нолипрел А Би–форте 10 мг/2,5 мг таблетки: периндоприла аргинин 10 мг и индапамид 2,5 мг. Содержит лактозу в качестве вспомогательного вещества. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ*. Нолипрел А Би–форте 10/2,5: эссенциальная гипертензия (пациентам, которым требуется терапия периндоприлом в дозе 10 мг и индапамидом в дозе 2,5 мг). СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ*. Внутрь, 1 таблетка 1 раз в сутки, утром перед приемом пищи. Пациенты пожилого возраста: Нолипрел А Би–форте 10/2,5: клиренс креатинина (КК) рассчитывают с учетом возраста, массы тела и пола. Почечная недостаточность: необходим регулярный контроль концентрации креатинина и калия в плазме крови. Пациентам с КК≥ 60 мл/мин коррекции дозы не требуется. Нолипрел А Би–форте: противопоказан пациентам с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью (КК≤60 мл/мин). ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ*. Повышенная чувствительность к периндоприлу и другим иАПФ, индапамиду, другим сульфонамидам, а также к другим вспомогательным компонентам, входящим в состав препарата; ангионевротический отек в анамнезе (в том числе на фоне приема других ингибиторов АПФ); наследственный/идиопатический ангионевротический отек, гипокалиемия, одновременное применение с антиаритмическими средствами, способными вызвать аритмию типа «пируэт». Умеренная и тяжелая почечная недостаточность (КК≤60 мл/мин) для Нолипрела А Би–форте 10/2,5. Стеноз артерии единственной почки, двусторонний стеноз почечных артерий, выраженная печеночная недостаточность (в том числе с энцефалопатией); одновременный прием препаратов, удлиняющих интервал QT; беременность и период кормления грудью. Из-за отсутствия достаточного клинического опыта препарат не следует применять у пациентов, находящихся на гемодиализе, а также у пациентов с нелеченой декомпенсированной сердечной недостаточностью. Не рекомендуется одновременный прием с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия и лития и у пациентов с повышенным содержанием ионов калия в плазме крови. Возраст до 18 лет. Наличие лактазной недостаточности, галактоземии или синдром глюкозо–галактозной мальабсорбции, непереносимость лактозы. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ*. Системные заболевания соединительной ткани, терапия иммунодепрессантами (риск развития нейтропении, агранулоцитоза), угнетение костномозгового кроветворения, сниженный объем циркулирующей крови (прием диуретиков, бессолевая диета, рвота, диарея, гемодиализ), ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания, ренковаскулярная гипертензия, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность IV стадии по классификации NYHA), гиперуриемия (особенно сопровождающаяся подагрой и уратным нефролитиазом), пайвиньность АД, пожилой возраст; проведение гемодиализа с использованием высокопроточных мембран или десенсибилизация, перед процедурой афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП); состояние после трансплантации почек; стеноз аортального клапана/гипертрофическая кардиомиопатия. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ*. Нейтропения/агранулоцитоз: у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, на фоне приема иммунодепрессивных средств, аллопуринола рекомендуется периодически контролировать количество лейкоцитов в крови. Ангионевротический отёк (отёк Квинке): при появлении симптомов приём препарата должен быть прекращен, а больной должен наблюдаться до полного исчезновения признаков отека. Анафилактоидные реакции при проведении десенсибилизации: применять с осторожностью у склонных к аллергическим реакциям больных, проходящих процедуру десенсибилизации. Избегать назначения пациентам, получающим иммунотерапию ядом перепончатокрылых насекомых. Анафилактоидные реакции при проведении афереза ЛПНП: следует временно прекращать терапию ингибитором перед каждой процедурой афереза. Беременность и период кормления грудью: препарат противопоказан при беременности. При планировании беременности или при её наступлении на фоне приема препарата следует немедленно прекратить прием препарата и назначить другую гипотензивную терапию. Фоточувствительность: в случае развития реакций фоточувствительности следует прекратить лечение. Печеночная недостаточность: при появлении желтухи или значительном повышении активности «печеночных» ферментов следует прекратить приём препарата и обратиться к врачу. Транзитная функциональная почечная недостаточность: лечение следует прекратить. В дальнейшем можно восстановить комбинированную терапию, используя низкие дозы препаратов, либо использовать препараты в режиме монотерапии. Необходим регулярный контроль уровня калия и креатинина в сыворотке. Больные с ренковаскулярной гипертензией: начинать лечение с низкой дозы препарата в условиях стационара, контролируя функцию почек и концентрацию калия в плазме крови. Риск артериальной гипотензии и/или почечной недостаточности (у пациентов с исходно низким АД, у пациентов с сердечной недостаточностью, со стенозом почечных артерий, нарушением водно–электролитного баланса, с сдвигом печени с отеком и асцитом и т.д.): использовать препарат в более низкой дозе и затем постепенно увеличивать дозу. Артериальная гипотензия и нарушение водно–электролитного баланса: необходим регулярный контроль уровня электролитов плазмы крови. После восстановления объема циркулирующей крови и АД можно возобновить терапию, используя низкие дозы препаратов, либо использовать препараты в режиме монотерапии. Пациенты с тяжелой сердечной недостаточностью (IV стадии) и пациенты с инсулинзависимым сахарным диабетом (опасность спонтанного увеличения концентрации калия): лечение начинать с низкой дозы и под постоянным врачебным контролем. Аортальный стеноз / митральный стеноз / гипертрофическая кардиомиопатия: с осторожностью больным с обструкцией выходного тракта левого желудочка. Атеросклероз у пациентов с ишемической болезнью сердца и недостаточностью мозгового кровообращения: лечение следует начинать с низких доз. Кашель: если лечащий врач считает, что терапия ингибитором АПФ необходима, прием препарата может быть продолжен. Содержание ионов калия в плазме крови: необходим регулярный контроль содержания ионов калия в плазме крови. Гиперкалиемия: с осторожностью, на фоне регулярного контроля содержания ионов калия в сыворотке крови. У пациентов с факторами риска гиперкалиемии: почечная недостаточность, нарушение функции почек, пожилой возраст, сахарный диабет, некоторые сопутствующие состояния (дегидратация, острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности, метаболический ацидоз), одновременный прием калийсберегающих диуретиков (таких, как спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид), а также препаратов калия или калийсодержащих заменителей пищевой соли, а также применение других средств, способствующих повышению содержания ионов калия в плазме крови (например, гепарин) (особенно у пациентов со сниженной функцией почек). Гипокалиемия. Группа высокого риска: пациенты пожилого возраста, истощенные пациенты или получающие сочетанную медикаментозную терапию, пациенты с циррозом печени, периферическими отеками или асцитом, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью, пациенты с увеличенным интервалом QT. Необходим регулярный контроль содержания ионов калия в плазме крови. Содержание ионов натрия в плазме крови: до начала лечения необходимо определить содержание ионов натрия в плазме крови, на фоне приема препарата регулярно контролировать этот показатель. Более частый контроль содержания ионов натрия показан больным с циррозом печени и лицам пожилого возраста. Содержание ионов кальция в плазме крови: перед исследованием функции паращитовидной железы следует отменить прием диуретических средств. Мочевая кислота: у больных с повышенным уровнем мочевой кислоты в плазме крови на фоне терапии может увеличиваться частота возникновения приступов подагры. Хирургическое вмешательство / общая анестезия: рекомендуется прекратить прием препарата за сутки до хирургической операции. Пациенты с сахарным диабетом: при назначении препарата пациентам с сахарным диабетом, получающим гипогликемические средства для приёма внутрь или инсулин, в течение первого месяца терапии необходим регулярный контроль концентрации глюкозы в плазме крови. Этнические различия: периндоприл, как и другие ингибиторы АПФ, оказывает менее выраженное гипотензивное действие у пациентов негроидной расы по сравнению с представителями других рас. Спортсмены: препарат может дать положительную реакцию при проведении допинг–контроля. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ*. Комбинации, не рекомендуемые к применению: препараты лития, калийсберегающие диуретики, препараты калия. Комбинации, требующие особого внимания: баклофен, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая высокие дозы ацетилсалициловой кислоты, гипогликемические средства для приема внутрь (производные сульфонилмочевины) и инсулин, препараты, способные вызвать аритмию типа «пируэт», препараты, способные вызывать гипокалиемию, сердечные гликозиды. Комбинации, требующие внимания: трициклические антидепрессанты, антипсихотические средства (нейролептики), кортикостероиды, тетракозактид, другие гипотензивные средства, аллопуринол, цитостатические и иммунодепрессивные средства, кортикостероиды (при системном применении) и прокаинамид, средства для общей анестезии, диуретики (тиазидные и «петлевые»), йодсодержащие контрастные вещества, соли кальция, циклоспорин. БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ*. Не следует применять препарат в I триместре беременности. Препарат противопоказан во II и III триместре беременности и в период лактации. ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОМОБИЛЕМ ИЛИ МЕХАНИЧЕСКИМИ УСТРОЙСТВАМИ*. В ответ на снижение АД могут развиваться различные индивидуальные реакции. Способность управлять автотранспортом или другими механизмами может быть снижена. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ*. Часто: гипокалиемия, парестезии, головная боль, астения, головокружение, вертиго, нарушения зрения, шум в ушах, гипотензия, сухой кашель, одышка, сухость во рту, тошнота, рвота, боль в животе, боль в эпигастрии, нарушение вкусового восприятия, снижение аппетита, диспепсия, запор, диарея, кожная сыпь, зуд, макулопапулезная сыпь, спазмы мышц. Нечасто: нарушение сна, лабильность настроения, бронхоспазм, ангионевротический отек лица, губ, конечностей, слизистой оболочки языка, голосовых складок и/или гортани; крапивница, реакция повышенной чувствительности у пациентов, предрасположенных к бронхообструктивным и аллергическим реакциям; геморрагический васкулит. У пациентов с острой формой системной красной волчанки возможно ухудшение течения заболевания. Печеночная недостаточность, импотенция, повышенное потоотделение. Редко: гиперкальциемия. Очень редко: тромбоцитопения, лейкопения/нейтропения, агранулоцитоз, апластическая анемия, гемолитическая анемия, анемия (пациенты после трансплантации почки, пациенты, находящиеся на гемодиализе), спутанность сознания, нарушения ритма сердца, в том числе брадикардия, желудочковая тахикардия, мерцательная аритмия, а также стенокардия и инфаркт миокарда, возможно, вследствие избыточного снижения АД у пациентов группы высокого риска; эозинофильная пневмония, ринит, панкреатит, ангионевротический отек кишечника, холестатическая желтуха, мультиформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса–Джонсона, фотосенсибилизация, острая почечная недостаточность. Неустановленной частоты: обморок, аритмия типа «пируэт», печеночная энцефалопатия у пациентов с печеночной недостаточностью, увеличение QT–интервала на ЭКГ, повышение концентрации мочевой кислоты и глюкозы в крови, повышение активности «печеночных» ферментов, незначительное повышение концентрации креатинина в моче и в плазме крови, прошедшие после отмены терапии, чаще у пациентов со стенозом почечной артерии, при лечении артериальной гипертензии диуретиками и в случае почечной недостаточности; гипокалиемия, особенно значимая для пациентов, относящихся к группе риска, гиперкалиемия, чаще преходящая, гипонатриемия и гиповолемия, приводящие к дегидратации и ортостатической гипотензии. ПЕРЕДОЗИРОВКА.* СВОЙСТВА*. Нолипрел А Би–форте — комбинированный препарат, содержащий периндоприла аргинин, ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II, и индапамид, который относится к группе сульфонамидов и по фармакологическим свойствам близок к тиазидным диуретикам. Комбинация периндоприла аргинина и индапамида усиливает антигипертензивное действие каждого из них. ФОРМА ВЫПУСКА. Нолипрел А Би–форте: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг + 2,5 мг; по 14 или 30 таблеток во флаконе из полиэтилена, снабженный дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель. По 1 флакону по 30 таблеток с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия. Упаковка для стационаров: по 30 таблеток во флаконе из полиэтилена, снабженный дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель. По 3 флакона по 30 таблеток с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия. По 30 флаконов по 30 таблеток в картонном поддоне для флаконов с инструкциями по медицинскому применению в коробку картонную с контролем первого вскрытия. РУ № ЛСР-008847/10 от 30.08.10.

По всем вопросам обращаться в представительство АО «Сервье»: 125047, РФ, Москва, ул. Лесная, д. 7, тел.: (495) 937–0700, факс: (495) 937–0701.

*Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

АО «Сервье». 125047, РФ, Москва, ул. Лесная, д. 7. Тел.: +7 (495) 937-07-00, факс: +7 (495) 937-07-01.
www.servier.ru

SERVIER

наблюдения среди участников, получавших в предыдущем рандомизированном исследовании антигипертензивную терапию нолипрелом А в течение примерно 4,5 года, на этапе наблюдения был достоверно ниже, чем в группе плацебо (на 9% и 12% соответственно). В период наблюдения пациенты заполняли опросник, где отмечалась прописанная им терапия, в т. ч. и антигипертензивная. Отметим, что не все пациенты продолжали принимать нолипрел А в наблюдательный период. Таким образом, имел место долгосрочный положительный эффект предшествующей антигипертензивной терапии фиксированной комбинацией периндоприл аргинин и индапамид в отношении летальности (общей и кардиальной), продолжающийся в течение последующих 5,5 года наблюдения.

Наиболее эффективным подходом к нефро- и кардиопротекции наряду со специфической терапией основного почечного заболевания (нозологии) являются контроль АД с достижением целевых уровней и подавление негативных эффектов РААС

Интересно, что у пациентов, включенных в когорту гипогликемической терапии диабетоном («Лаборатории Сервье», Франция), не отмечено преимуществ строгого контроля гликемии по указанным конечным точкам, хотя наблюдался положительный эффект в отношении развития терминальной почечной недостаточности. Тем не менее, по мнению авторов, к этим результатам надо относиться с осторожностью, т. к. выборка пациентов, достигших ТХПН, была слишком мала (из общей когорты 8494 пациентов в группе интенсивного контроля гликемии – 29 пациентов, в группе стандартного контроля гликемии – 53 пациента).

По материалам упомянутого выше исследования ADVANCE J. Chalmers et al. [67] провели субанализ результатов среди пациентов, получавших, в дополнение к терапии нолипрелом А (периндоприл/индапамид), БКК амлодипин (исследование ADVANCECCB). Отметим, что пациенты, принимавшие БКК (n = 3427), изначально относились к группе более высокого риска, чем те, которые БКК не принимали. Тем не менее активное лечение с включением БКК снизило относительный риск летальности на 28%, по сравнению с теми, кто не принимал БКК (всего – 5%). Среди тех, кто принимал амлодипин, увеличения частоты нежелательных явлений авторы не отмечают.

Исследование PIANIST [68] также подтвердило эффективность и безопасность терапии периндоприлом и индапамидом в комбинации с амлодипином для популяции пациентов с АГ высокого и очень высокого риска, не достигших целевых уровней АД на предшествующей терапии. В настоящее время на рынке появился препарат с фиксированной комбинацией амлодипин/индапамид/периндоприла аргинин – Трипликсам («Лаборатории Сервье», Франция) с разным сочетанием дозировок.

Все же необходимо отметить, что приведенные данные об эффективности терапии нолипрелом А в сочетании с амлодипином являются наблюдательными и по своей достоверности не могут быть сопоставимы с РКИ ADVANCE. Поэтому выбор такой тактики, на наш взгляд, целесообразен только при резистентной гипертензии, когда возможности достижения целевых уровней АД с помощью обычных схем уже исчерпаны.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ХБП встречается примерно у 10% населения Земли и является фактором, существенно повышающим риск общей и, особенно, кардиоваскулярной летальности и коморбидности.

Основной вклад в рост числа пациентов с ХБП вносят почечные осложнения сахарного диабета и артериальной гипертензии.

Наиболее эффективным подходом к нефро- и кардиопротекции наряду со специфической терапией основного почечного заболевания (нозологии) являются контроль АД с достижением целевых уровней и подавление негативных эффектов РААС.

ЛИТЕРАТУРА

1. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*, 2002, 39: S1-266.
2. 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: 1-150.
3. Рабочая группа Научного общества нефрологов России. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные положения, определение, диагностика, скрининг, подходы к профилактике и лечению. СПб.: Левша, 2012. 52 с.
4. Rossing P, Hougaard P, Borch-Johnsen K et al. Predictors of mortality in insulin dependent diabetes: 10 year observational follow up study. *BMJ,* 1996, 313: 779-784.
5. Jager A, Kostense PJ, Ruhe HG et al. Microalbuminuria and peripheral arterial disease are independent predictors of cardiovascular and all-cause mortality, especially among hypertensive subjects: five-year follow-up of the Hoorn Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol,* 1999, 19: 617-624.
6. Gerstein HC, Mann JF, Pogue J et al. Prevalence and determinants of microalbuminuria in high-risk diabetic and nondiabetic patients in the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study: the HOPE Study Investigators. *Diabetes Care,* 2000, 23(suppl 2): B35–B39.
7. 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: 2073-2081.
8. Hillege HL, Fidler V, Diercks GFH et al. Urinary Albumin Excretion Predicts Cardiovascular and Noncardiovascular Mortality in General Population. *Circulation*, 2002, 106: 1777-1782.
9. Мосина Н.В., Есаян А.М. Артериальная гипертензия и протеинурия – важнейшие факторы прогрессирования почечной недостаточности. *Нефрология*, 2004, 8(1): 22-28.
10. Palatini P. Glomerular hyperfiltration: a marker of early renal damage in pre-diabetes and pre-hypertension. *NDT*, 2012, 27(Issue 5); 1708-1714.
11. Карабаева А.Ж., Есаян А.М., Каюков И.Г. Дисфункция эндотелия в патогенезе кардиоренальной патологии. *Клинико-лабораторный консилиум*, 2007, 17: 15-21.
12. Clausen P, Feldt-Rasmussen B, Jensen G et al. Endothelial haemostatic factors are associated with progression of urinary albumin excretion in clinically healthy subjects: a 4-year prospective study. *Clin Sci (Colch),* 1999, 97: 37-43.
13. Ochodnicky P, Henning RH, van Dokkum RPE, de Zeeuw D. Microalbuminuria and endothelial

dysfunction: Emerging targets for primary prevention of end-organ damage. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2006, 47: S151-S162.
14. Jha V, Garcia-Garci G, Iseki K et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet*, 2013, 382(7): 260-272.
15. James MT, Hemmelgarn BR, Tonelli M. Early recognition and prevention of chronic kidney disease. *Lancet*, 2010, 375: 1296-1309.
16. Coresh J, Selvin E, Stevens LA et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA*, 2007, 298: 2038-2047.
17. Lozano R, Naghavi M, Foreman K et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet,* 2013, 380: 2095-2128.
18. Rao C, Adair T, Bain C, Doi SA. Mortality from diabetic renal disease: a hidden epidemic. *Eur J Public Health*, 2012, 22: 280-284.
19. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL et al. Global prevalence of chronic kidney disease - a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2016, 11: e0158765. doi: 10.1371/journal.pone.0158765.
20. IDF IDF. IDF Diabetes Atlas. 6th ed, 2013.
21. Helmchen LA and Henderson RM. Changes in the distribution of body mass index of white US men, 1890–2000. *Ann Hum Biol*, 2004, 31: 174-181.
22. Dinsa GD, Goryakin Y, Fumagalli E, Suhrcke M. Obesity and socioeconomic status in developing countries: a systematic review. *Obes Rev*, 2012, 13: 1067-1079.
23. United States Renal Data System. Atlas of end-stage renal disease in the United States. National Institute of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Annual Data Report, 2004.
24. USRDS, 2015.
25. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Состав больных и показатели качества лечения на заместительной терапии терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 1998–2013 гг. *Нефрология и диализ,* 2016, 18(2): 98-164.
26. Ничик Т.Е., Каюков И.Г., Есаян А.М. Морфологические изменения почек при артериальной гипертензии в сочетании с умеренной протеинурией. *Нефрология*, 2006, 10(4): 66-71.
27. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития. *Сахарный диабет*, 2015, 18(3): 5-23.
28. Чирин А.С. Артериальная гипертензия как социальнозначимая проблема современной России. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*, 2016, 6(1).
29. Herzog CA, Asinger RW, Berger AK et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*, 2011, 80: 572-586.
30. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *N Engl J Med*, 2004, 351: 1296-1305.
31. Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim H et al. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J Am Coll Cardiol.* 2003, 41(1): 47-55.
32. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC et al. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. 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): 2073-2081.
33. MRFIT study. *JAMA*, 2008, 300(11): 1343-1345.
34. Peterson JC, Adler S, Burkart JM et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease study. *Ann Intern Med,* 1995, 123: 754-762.
35. Appel LJ, Wright JT, Jr, Greene T et al. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med*, 2010, 363(37): 918-929.
36. Sarnak MJ, Greene T, Wang X et al. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med*, 2005, 142: 342-351.
37. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB et al. Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. *J Am Soc Nephrol,* 2005, 16: 2170-2179.
38. The SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*, 2015, 373: 2103-2016.
39. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, 2016, 387(5): 957-967.
40. Есаян А.М., Титова В.А. Влияние ингибитора ангиотензин-I конвертирующего фермента (эналаприла) на функцию почки при экспериментальном уменьшении массы действующих нефронов у спонтанно гипертензивных крыс. *Физиол. Журнал*, 1993, 8: 76-78.
41. Turner JM, Bauer C, Abramowitz MK, Melamed ML, Hostetter TH. Treatment of chronic kidney disease. *Kidney Int*, 2012, 81: 351-362.
42. Есаян А.М. Эссенциальная гипертензия с нефропатией: насколько это актуально в наши дни? *Нефрология*, 2008, 12(2): 16-20.
43. Egan BM, Zhao Y, Axon RN. US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988–2008. *JAMA*, 2010, 303: 2043-2050.
44. Оганов Р.Г., Тимофеева Т.Н., Колтунов И.Е. и соавт. Эпидемиология артериальной гипертонии в России. Результаты федерального мониторинга 2003–2010 гг. *КВТИТ*, 2012, 10(1): 8-12.
45. Thomas G, Xie D, Chen H et al. Prevalence and Prognostic Significance of Apparent Treatment Resistant Hypertension in Chronic Kidney Disease. Report from the CRIC Study. *Hypertension*, 2016, 67(2): 387-396.
46. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*, 2008 Aug 16, 372(9638): 547-553.
47. Fried LF, Duckworth W, Zhang JH et al. Design of combination angiotensin receptor blocker and angiotensin-converting enzyme inhibitor for treatment of diabetic nephropathy (VA NEPHRON-D). *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009, 4: 361-368.
48. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2012, 367: 2204-2213.
49. Williams B, MacDonald ThM, Morant C et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet,* 2015, 386(10080): 2059-2068.
50. Navaneethan SD, Bravo E. Aldosterone Breakthrough during Angiotensin Receptor Blocker Use: More Questions than Answers? *CJASN*, 2013, 10: 1637-1639.
51. Navaneethan SD, Nigwekar SU, Sehgal AR, Strippoli GFM. Aldosterone Antagonists for Preventing the Progression of Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *CJASN*, 2009, 3: 542-551.
52. Карабаева А.Ж., Есаян А.М., Каюков И.Г. Характеристика ремоделирования левого желудочка у больных с хронической болезнью почек по данным эхокардиографии и влияние на него терапии спиронолактоном. *Клиническая медицина*, 2007, 12: 44-48.
53. Карабаева А.Ж., Есаян А.М., Каюков И.Г., Эммануэль В.Л., Кадинская М.И. Влияние спиронолактона на показатели системы гемостаза и эндотелиальной функции у больных на программном гемодиализе. *Вестник Санкт-Петербургского университета*, 2007, 4(серия 11): 47-53.
54. De Galan BE, Perkovic V, Ninomiya T et al. ADVANCE Collaborative Group. Lowering blood pressure reduces renal events in type 2 diabetes. *JASN,* 2009, 20: 883-892.
55. PROGRESS Collaborative Group. *Lancet*, 2001, 358: 1033-1041.
56. Bruining N et al. *Coron Artery Dis*, 2009, 20: 409-414.
57. Ceconi C, Francolini G, Bastianon D et al. Differences in the effect of angiotensin-converting enzime inhibitors on the endothelial cell apoptosis: in vivo and in vitro studies. *Cardiovasc Drugs Ther,* 2007, 21: 423-429.
58. Ferrari R. Preserving bradykinin or blocking angiotensin II: the cardiovascular dilemma. *Dialog Cardiovasc Med*, 2004, 9: 71-89.
59. Roush GC, Ernst ME, Kostis JB et al. Head-to-Head Comparisons of Hydrochlorothiazide With Indapamide and Chlorthalidone. *Hypertension*, 2015, 65: 1041-1046.
60. Di Nicolantonio JJ. Hydrochlorothiazide: is it a wise choice? *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2012, 13(6).
61. Calhoun DA, Jones D, Textor S et al. American Heart Association Professional Education Committee. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation*, 2008, 117: e510-e526.
62. Acchiardo SR, Skoutakis VA. Clinical efficacy, safety, and pharmacokinetics of indapamide in renal impairment. *Am Heart J*, 1983, 106(1 Pt 2): 237-244.
63. Zoungas S et al. September 19, 2014, at NEJM. org. doi: 10.1056/NEJMoa1407963.
64. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Ходорович Н.А. Оптимизация лечения больных артериальной гипертонией в реальной клинической практике: роль фиксированной комбинации периндоприла А/амлодипина (результаты российской наблюдательной программы КОНСТАНТА). *Тер. архив*, 2015, 87(3): 66-70.
65. Jamerson K, Weber MA, Barkis GL et al. ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorthiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*, 2008, 359: 2417-2428.
66. Assaad-Khalil SH, Nashaat N. Real-life Effectiveness and Safety of Amlodipine/Valsartan Single-pill Combination in Patients with Hypertension in Egypt: Results from the EXCITE Study. *Drugs Real World Outcomes*, 2016 Sep, 3(3): 307-315.
67. Chalmers J, Arima H, Woodward M et al. Effects of Combination of Perindopril, Indapamide, and Calcium Channel Blockers in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Results From the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Controlled Evaluation (ADVANCE) Trial. *Hypertension*, 2014, 63: 259-264.
68. Toth H. Antihypertensive efficacy of triple combination perindopril/indapamide plus amlodipine in high-risk hypertensives: results of the PIANIST study (Perindopril-Indapamide plus AmlodipiNe in high rISk hyperTensive patients). *Am J Cardiovascular Drugs*, 2014, 14(2): 137-145.