

# Артериальная гипертензия при ХБП: от начальных до продвинутых стадий. Диагностические и терапевтические стратегии

Часть 1. Артериальная гипертензия у пациентов с ХБП 1-4 стадий

**Е.М. Зелтынь-Абрамов<sup>1,3</sup>, Н.Ф. Фролова<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Кардионефрологическая Лаборатория ГБУЗ «ГКБ №52 Департамента здравоохранения г. Москвы», 123182, Россия, Москва, ул. Пехотная, д. 3/2

<sup>2</sup> ГБУЗ «ГКБ №52 Департамента здравоохранения г. Москвы», 123182, Россия, Москва, ул. Пехотная, д. 3/2

<sup>3</sup> Кафедра общей терапии ФДПО ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

## Hypertension and chronic kidney disease: from initial to advanced stages. Diagnostic and therapeutic strategies

Part 1. Hypertension in chronic kidney disease 1-4 stages

**E.M. Zeltyn-Abramov<sup>1,3</sup>, N.F. Frolova<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Laboratory of Cardioneurology Moscow City Hospital 52, 3/2 Pekhotnaya Str, 123182, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Moscow City Hospital 52, 3/2 Pekhotnaya Str, 123182, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Chair of Therapy Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), 1 Ostrovitianov Str., 117997, Moscow, Russian Federation

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, артериальная гипертензия, кардиоваскулярные риски, гиперсимпатикотония, артериальная жесткость, хронотерапия, мониторинг артериального давления, диетические ограничения, нефропротекция, кардиопротекция

### Резюме

Артериальная гипертензия (АГ) и хроническая болезнь почек (ХБП) широко распространены в мире. АГ встречается примерно у 30% взрослого населения, а ХБП – у 10-15%, однако в популяции пациентов с ХБП эта цифра достигает 80-90%. АГ и ХБП признаны независимыми факторами прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые являются основной причиной летальных исходов у пациентов с ХБП. Эффективный контроль артериального давления (АД) замедляет темпы развития почечного повреждения и снижает риск развития ССЗ. Достижение целевых показателей АД – основная лечебная стратегия, позволяющая обеспечить нефро- и кардиопротекцию.

В статье обсуждаются современные представления о механизмах формирования АГ при ХБП 1-4 стадий и терапевтические подходы к ее адекватному контролю. Среди основных звеньев патогенеза АГ выделяются гиперсимпатикотония, гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостеро-

Адрес для переписки: Зелтынь-Абрамов Евгений Мартьянович  
e-mail: ezeltyn@mail.ru

Corresponding author: Prof Eugeny M. Zeltyn-Abramov  
e-mail: ezeltyn@mail.ru

новой системы, задержка натрия и жидкости, а также процессы, обусловленные формированием уремиической среды (эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс, хроническое воспаление, артериальная жесткость). Представлены современные методологические подходы к установлению клинического диагноза АГ, включающие в себя фенотипирование АД, хронобиологические особенности и выбор оптимального способа измерения АД. На основании действующих согласительных документов и рекомендаций изложены лечебные стратегии, направленные на эффективный контроль АД. Обсуждается широкий круг проблем, касающихся модификации образа жизни пациентов, диетических рекомендаций и применения гипотензивных препаратов с точки зрения оптимальной нефро- и кардиопротекции и минимизации кардиовакулярных рисков. Представлены новые перспективные направления медикаментозного лечения АГ у пациентов с ХБП 1-4 стадий.

### *Abstract*

Hypertension and chronic kidney disease (CKD) are highly prevalent conditions worldwide. Hypertension occurs in the adult population in approximately 30% and CKD – in 10-15%. Hypertension occurs in 80-90% of patients with CKD. The lack of effective control of blood pressure (BP) leads to further progression of CKD. Hypertension and CKD were shown to be independent factors of development and progression of cardiovascular disease (CVD). CVD is the main cause of lethal outcomes in patients suffering from CKD. Effective BP control slows down the rate of renal injury and reduces the risk of CVD development. The achievement of target BP values is the main therapeutic strategy for both reno- and cardioprotection.

Current understanding of mechanisms of Hypertension formation in CKD and therapeutic approaches to its adequate control are the points for further discussion. Sympathetic overactivity, hyperactivation of the renin-angiotensin-aldosterone system, salt and fluid retention and the influence of uremic milieu (endothelial dysfunction, oxidative stress, and arterial stiffness) are highlighted as main components of Hypertension pathogenesis. Methodological approaches to clinical diagnosis of Hypertension include BP phenotype, chronobiological patterns and the choice of optimal method of BP measurement. The treatment strategies for effective BP control are presented according to current recommendations and conciliation documents. A wide range of issues related to lifestyle modification, diet restrictions and antihypertensive therapy are discussed in terms of optimal reno- and cardioprotection and cardiovascular risks reduction. Novel forward-looking directions of pharmacotherapy of Hypertension are presented in conclusion.

*Key words:* chronic kidney disease, hypertension, cardiovascular risk, sympathetic hyperactivity, arterial stiffness, chronotherapy, blood pressure monitoring, dietary sodium restriction, renoprotection, cardioprotection

## Вступление

Хроническая болезнь почек (ХБП) представляет собой персистирующие более трех месяцев нарушения структуры или функции почек. Диагностическими критериями ХБП являются маркеры почечного повреждения: альбуминурия, изменения осадка мочи, снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ)  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, инструментально подтвержденные гистологические и структурные изменения почек [1]. В настоящее время под данную дефиницию ХБП попадает от 10 до 15% населения Земли [2, 3]. Артериальная гипертензия (АГ), определяемая консенсусом ESC/ESH (European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension) как уровень артериального давления (АД)  $\geq 140/80$  мм рт.ст., встречается примерно у 30% взрослого населения в мире, у пациентов с ХБП – в 80-90% случаев [4, 5].

АГ может быть как следствием, так и причиной страдания почки, но в любом случае отсутствие эффективного контроля АД приводит к дальнейшему прогрессированию ХБП вплоть до развития продвинутых стадий, требующих проведения заме-

стительной почечной терапии (ЗПТ) [4, 6]. Кроме того, АГ и ХБП признаны независимыми факторами развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а их сочетание существенно повышает риски заболеваемости и смертности вследствие инфаркта миокарда (ИМ), инсульта, сердечной недостаточности (СН) и нарушений сердечного ритма в общей популяции [7, 8]. Важно отметить, что среди пациентов с ХБП 3-4 стадий количество умерших от ССЗ намного превышает количество больных, достигших ХБП 5 стадии [9]. С другой стороны, наличие ХБП определяет ухудшение кратко- и долгосрочного прогнозов у пациентов с ССЗ. Так, согласно данным USRDS (US Renal Data System), 2-х летний прогноз выживаемости пациентов, не страдающих ХБП и перенесших ИМ – 85%, пациентов, имеющих ХБП 1-2 ст – 75%, у пациентов же с ХБП 4-5 ст показатель 2-х летней выживаемости после перенесенного ИМ составляет всего 59% [10].

Эффективный контроль АД при ХБП замедляет темпы формирования почечного повреждения и снижает риски развития ССЗ [11, 12]. Исходя из этого, достижение целевых показателей АД представляется основной терапевтической стратегией, обеспечивающей нефро- и кардиопротекцию и пре-

дотвращающей дальнейшее прогрессирование ХБП и развитие ССЗ [13].

### Особенности патогенеза АГ у пациентов с ХБП

Развитие АГ – закономерная реакция организма на формирование ХБП.

#### 1. Гиперсимпатикотония (гиперактивность симпатической нервной системы, СНС)

Большинство экспертов полагает, что повышение активности СНС является ключевым механизмом формирования и поддержания АГ у пациентов с ХБП [14, 15]. Именно гиперсимпатикотония (а не активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, РААС) первой проявляется уже на ранних стадиях поражения почек любой этиологии [14, 16-19]. Понимание патофизиологического паттерна развития гиперсимпатикотонии необходимо для определения лечебно-диагностических подходов у пациентов с ХБП различных стадий.

Афферентные нервные волокна, анатомически сосредоточенные преимущественно по ходу почечных лоханок, выполняют сенсорную функцию, доставляя в соответствующие отделы центральной нервной системы (ЦНС) (сосудодвигательный центр, ствол, гипоталамус) информацию о необходимости эфферентного ответа. По принципу обратной связи формируется и поддерживается эфферентная симпатическая активность, определяющая секрецию ренина, реабсорбцию  $\text{Na}^+$  и регуляцию почечного кровотока. Почки обильно иннервированы симпатическими эфферентными волокнами, что позволяет поддерживать необходимый сосудистый тонус приносящих и выносящих артериол, обеспечивает транспортную функцию нефронов и способствует высвобождению ренина юкстагломерулярным аппаратом. Также в почках находится большое количество механо- и хеморецепторов, информация с которых постоянно передается в ЦНС. Таким образом, в норме почки представляют собой обильно иннервированный сенсорный орган, который обеспечивает ауторегуляцию собственного функционирования посредством интерактивных связей с соответствующими структурами головного мозга [20, 21]. По мере формирования патологического процесса в почках развивается стойкая ответная активация СНС, определяемая уже на ранних стадиях ХБП. Инициальной причиной гиперсимпатикотонии является избыточная афферентация с механо- и хеморецепторов почек. Почечное повреждение активизирует импульсацию с механорецепторов; ишемия приводит к избыточному высвобождению аденозина и активации хеморецепторов. Так создаются предпосылки для перманентной афферентной стимуляции, которая, в свою очередь, формирует постоянный

эфферентный ответ [22]. В результате происходит резкая активация СНС с последующим развитием стойкой гиперсимпатикотонии. Фундаментальные исследования Converse R.L., Grassi G., Klein I.H., Hausberg M. позволили объективизировать гиперсимпатикотонию как на животных моделях ХБП, так и у пациентов, находящихся на разных стадиях заболевания почек [16-18, 23, 24]. Посредством микронейрографии перонеального (малоберцового) нерва у пациентов с ХБП была зарегистрирована постоянная избыточная мышечная симпатическая активность [16, 25]. Кроме того, уже на начальных стадиях ХБП в отсутствие значимого нарушения собственно почечной функции определялись повышенные плазменные концентрации норадреналина – первичного нейротрансмиттера, высвобождаемого в ответ на раздражение симпатического нерва [19]. Результаты приведенных исследований позволили сформулировать два принципиально важных для понимания дальнейшего развития событий положения: 1) активность СНС существенно повышается на самых ранних стадиях ХБП; 2) гиперсимпатикотония прогрессирует по мере снижения функции почек. Разрушительными последствиями перманентной гиперсимпатикотонии становятся вазоконстрикция, повреждение подоцитов, гипертрофия и пролиферация гладкомышечных элементов сосудистого русла, эндотелиальная дисфункция (ЭА) и прогрессирование атеросклероза [24]. Однако самое яркое клиническое проявление гиперактивации СНС – повышение системного артериального давления.

#### Выбор терапевтической стратегии

- препараты центрального действия, снижающие симпатический тонус (агонисты имидазолиновых рецепторов, например, моксонидин);
- бета-блокаторы;
- прямые ингибиторы катехоламинов (например, реналаза)

#### 2. Активация РААС

Гиперактивация РААС – хорошо известный феномен, сопровождающий течение и прогрессирование ХБП. В качестве пускового механизма гиперактивации РААС выступает избыточная секреция ренина поврежденными почками. Ренин конвертирует биологически неактивный ангиотензиноген в ангиотензин I (АI). Под действием ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) АI превращается в ангиотензин II (АII). АII обладает рядом периферических и центральных эффектов [26-28]. Стимулируя выработку альдостерона корой надпочечников, АII приводит к перманентной задержке  $\text{Na}^+$  и жидкости, создавая предпосылки для формирования  $\text{Na}^+$ -объем-зависимой АГ. Являясь мощным

вазоконстриктором, АП вызывает стойкий спазм как почечных артериол, так и крупных артериальных бассейнов организма. В результате растет системное сосудистое сопротивление (ССС) и создаются гемодинамические предпосылки для формирования и прогрессирования АГ. Высокая концентрация АП в плазме крови стимулирует высвобождение норадреналина из симпатических ганглиев, приводя тем самым к дополнительной гиперактивации СНС. Кроме того, само по себе снижение количества действующих нефронов дополнительно стимулирует РААС. Таким образом замыкается порочный круг формирования АГ у пациентов с ХБП.

Взаимосвязь гиперсимпатикотонии и гиперактивации РААС описана во многих экспериментальных работах на животных моделях. Так, было обнаружено, что введение АП непосредственно в ствол головного мозга вызывает выраженную активацию СНС (увеличение высвобождения норадреналина и рост мышечной симпатической активности по данным нейромиографии) [27-34]. Последующее введение в ту же область лозартана полностью купирует симпатическую активность и приводило к снижению АГ. На первый взгляд эти результаты – еще один весомый аргумент в пользу применения блокаторов ренин-ангиотензиновых рецепторов (БРА) и ингибиторов АПФ (и-АПФ). Однако, более поздние исследования, проведенные в группах пациентов с ХБП страдающих АГ, продемонстрировали, что назначение этих препаратов приводило не к нормализации активности СНС, а только к ее снижению [18, 35, 36]. Следовательно, в реальной практике сохраняются предпосылки для хронизации гиперактивации РААС вследствие неустранимой гиперсимпатикотонии.

#### Выбор терапевтической стратегии

- прямые блокаторы рецепторов к ангиотензину (сартаны);
- ингибиторы АПФ;
- прямые ингибиторы ренина (расилез)

### *3. Специфические факторы развития АГ (уремическая среда, хроническое воспаление и жесткость сосудов)*

По мере прогрессирования поражения почек, задолго до начала ЗПТ, в организме пациента образуется и накапливается большое количество биологически активных субстанций, формирующих так называемую уремическую среду («uraemic milieu») [37, 38]. В настоящее время идентифицировано порядка 130 уремических токсинов, ряд из них имеет подтвержденную или предполагаемую связь с риском развития ССЗ и, в частности, АГ [38]. Уремическая среда и ее роль в формировании мультисистемных осложнений прогрессирующей ХБП – предмет

интенсивного научного изучения. С точки зрения понимания механизмов поддержания АГ наибольший интерес представляют персистирующие под воздействием уремических токсинов ЭД и оксидативный стресс (ОС) [14, 37, 38].

Важным механизмом формирования ЭД в уремической среде является нарушение синтеза и биодоступности оксида азота (NO) под влиянием ряда уремических токсинов [14, 37, 38]. В норме NO представляет собой продукт окисления L-аргинина до L-цитрулина под воздействием фермента NO-синтазы (NO-с). NO диффундирует в клетки гладкой мускулатуры сосудов, обеспечивая вазодилатацию посредством стимуляции гуанилатциклазы. Будучи мощным вазодилататором, NO также играет большую роль в поддержании сосудистого гомеостаза, подавляя избыточную агрегацию тромбоцитов, атерогенез, пролиферацию клеток гладкой мускулатуры сосудов и адгезию лейкоцитов к эндотелию. Таким образом NO поддерживает в оптимальном состоянии сосудистый тонус организма в целом, блокирует вазоконстрикцию и регулирует уровень АД. Важная роль NO в регуляции АД была продемонстрирована в ряде исследований: у здоровых добровольцев отмечался быстрый и резкий подъем АД после системного введения ингибитора NO-с [39-42]. В более поздних исследованиях авторы отмечали тот же самый эффект и связывали его не только с эндотелий-опосредованной вазоконстрикцией, но и с прямым влиянием NO на уровень активности СНС [14, 43]. По мере формирования уремической среды создаются серьезные предпосылки для подавления синтеза и биодоступности NO. Здесь большую роль играет асимметричный диметиларгинин (АДМА) – уремический токсин – первичный эндогенный ингибитор NO-с [14, 44]. Плазменные концентрации АДМА значительно повышаются уже при ХБП 3 стадии и прогрессивно нарастают по мере снижения функции почек [14, 45]. По данным ряда исследований, высокие плазменные концентрации АДМА являются сильным независимым предиктором ССЗ в популяции пациентов с ХБП [46-51]. Интерес вызывает мнение Zocallì C. et al., что у пациентов с почечной недостаточностью АДМА – второй после возраста сильный предиктор как общей смертности, так и смертности от ССЗ [49]. Дисрегуляция в уремической среде процессов синтеза и биодоступности NO создает патофизиологические предпосылки для прогрессирования АГ в условиях перманентной вазоконстрикции, нарушения сосудистого гомеостаза и избыточной активации СНС.

В норме почки – один из наиболее важных источников антиоксидантных ферментов. По мере прогрессирования почечной недостаточности нарастает уровень прооксидантных субстанций, что приводит к стойкому преобладанию высоких плазменных концентраций реактивных форм кислорода – свободных радикалов [37, 52, 53]. Их избыток (соб-

ственно ОС) вносит весомый вклад в дальнейшее поражение почек, становясь причиной повреждения клубочков и ишемии почечной паренхимы [37, 53]. В условиях ОС подавляются процессы инактивации и элиминации АДМА, что замыкает порочный круг формирования перманентной ЭД и АГ [14, 51].

### Выбор терапевтической стратегии

- лечение основного заболевания, борьба с уремией, коррекция метаболических нарушений;
- применение препаратов, корригирующих эндотелиальную дисфункцию (донаторов NO): ингибиторов фосфодиэстеразы (силденафил), антагонистов эндотелиновых рецепторов (бозентан), ингаляция NO;
- антиоксиданты (витамин E и др.)

Дальнейшее прогрессирование ХБП, выбор определенной модальности ЗПТ и наличие отягощенного коморбидного фона приводят к развитию ряда других патологических процессов, которые способствуют поддержанию высокого уровня АД. Среди них: выраженная внекостная кальцификация, поражающая сосудистое русло и клапанный аппарат сердца, ренальная анемия и побочные эффекты ее коррекции, хроническое воспаление, усугубляющее течение ЭД и ОС. Эти процессы требуют своевременного выявления и контроля уже на преддиализных стадиях ХБП, поскольку их прогрессирование создает высокие риски развития ССЗ и приближает начало ЗПТ [54-58]. Подробнее мы остановимся на этом при обсуждении особенностей патофизиологии АГ у диализных пациентов.

Основные патогенетические механизмы формирования АГ представлены на Рисунке 1.

### Хронобиология АД. Методология измерения АД. Фенотипы АГ

Суточные колебания АД у здорового человека генетически детерминированы индивидуальным циркадным ритмом. К физиологическим и природным регуляторам циркадного ритма АД относят биологический пол, возраст, расовую принадлежность, соотношение светлого и темного времени суток (последнее зависит от географических условий проживания). К социально-экономическим регуляторам – профессиональную принадлежность (сменная работа, прежде всего – в ночное время, экстремальные условия труда), суточный ритм спортивных нагрузок (вечерние или утренние пробежки, фитнес-тренировки после работы), диетические предпочтения (суточный ритм потребления соли, например, привычка позднего «плотного» ужина). И, наконец, к патологическим регуляторам циркадного ритма можно отнести наличие синдрома обструктивного апноэ сна, бессонницу, сахарный диабет (СД) (автономная диабетическая нейропатия как фактор дисрегуляции циркадного функционирования СНС) и др. [59-63]. С практической точки зрения модификация некоторых регуляторов циркадного ритма АД должна стать составляющей немедикаментозного лечения АГ.

Конкретный фенотип АД объективизируется по результатам суточного мониторинга (СМАД). Наиболее значимыми являются ночные показатели, они не зависят от дневных нагрузок и лежат в основе фенотипирования АД.

В норме происходит снижение ночного АД на 10-20% по сравнению с периодом физической



Рис. 1. Основные звенья патогенеза формирования артериальной гипертензии у пациентов с ХБП 1-4 ст.

Fig. 1. The main components of hypertension pathogenesis in predialysis stages of CKD

активности. Отклонения от этой закономерности позволяют классифицировать пациентов АГ в зависимости от колебаний АД именно в ночной период.

На основании данных СМАД выделяют несколько паттернов циркадных изменений АД:

- 1) *dipper* – снижение АД в ночное время на 10-20% по сравнению с периодом физической активности (норма);
- 2) *over dipper* – снижение АД в ночное время более 20%;
- 3) *non dipper* – снижение АД в ночное время менее 10%;
- 4) *night peaker (reverse dipper)* – ночное АД выше дневного.

Согласно действующим Рекомендациям по предотвращению, выявлению, оценке и лечению АГ (ACC/АНА (American College of Cardiology/American Heart Association), 2017 г.) ночной паттерн АД – независимый предиктор прогрессирования ССЗ и, следовательно, снижение ночного АД – главная цель гипотензивной терапии [64]. Оптимальным уровнем ночного АД считается  $AD \leq 110/65$  мм рт.ст. [64]. Таким образом, СМАД необходимо в качестве диагностического инструмента не только для выявления АГ и контроля адекватности ее лечения, но и для четкой идентификации конкретного фенотипа АД. Подобная идентификация позволяет персонализировать подходы к лечению, опираясь на индивидуальные хронобиологические показатели.

Избыточная активация РААС, гиперсимпатикотония и задержка экскреции  $Na^+$  и  $H_2O$  грубо вмешиваются в нормальную хронобиологию АД, приводя к отсутствию его снижения в ночное время (паттерн *non dipper*) или к повышению АД ночью (паттерн *night peaker*). Дисрегуляция физиологического циркадного ритма колебаний АД становится мощным фактором формирования и поддержания АГ, что не всегда учитывается в клинической практике [65-67].

Эффективное лечение АГ подразумевает точность и воспроизводимость измерений АД как на старте, так и в процессе лечения. В практической работе клиницисты чаще всего опираются на данные, полученные у постели больного или на амбулаторном приеме [66-69]. Такой подход может привести к ошибочным суждениям относительно наличия АГ как таковой и реальной эффективности гипотензивной терапии. Речь идет об отсутствии необходимого количества повторных измерений АД, недооценки его циркадных (суточных) колебаний и игнорировании ситуационной АГ «белого халата» [68, 69]. Однократно измеренное АД может совершенно не отражать истинное положение дел и приводить к серьезным диагностическим ошибкам. Широкое внедрение в рутинную клиническую практику СМАД позволило выделить 4 основных фенотипа АГ:

- 1) нормотензия – нормальные показатели АД у постели больного и по результатам СМАД;

- 2) гипертензия «белого халата» – высокие показатели АД у постели больного и нормальные по результатам СМАД;
- 3) постоянная (длительная) АГ – высокие показатели АД как у постели больного, так и по результатам СМАД;
- 4) скрытая (маскированная) АГ – нормальные показатели АД у постели больного и высокие по результатам СМАД; [64, 70, 71].

В качестве альтернативной стратегии эффективного контроля АД рассматриваются домашние измерения, производимые самим пациентом, его родственниками или патронажными службами. Необходимым условием является наличие валидизированного тонометра. Текущие Рекомендации по предотвращению, выявлению, оценке и лечению АГ предлагают сочетание домашнего измерения и СМАД в качестве оптимальной методологии контроля показателей АД [64].

#### Выбор терапевтической стратегии

- объективизация АГ и ее фенотипа (СМАД);
- определение индивидуального хронобиологического профиля колебаний АД (СМАД);
- сочетание «домашних» измерений АД и СМАД;
- изменение модифицируемых регуляторов циркадного ритма
- подбор гипотензивной терапии с учетом фенотипа АД;
- хронобиологическая персонализация гипотензивной терапии

#### Целевые показатели АД. Стратегия нефро-и кардиопротекции

Современные Рекомендации по лечению различных заболеваний предлагают клиницистам быстрые алгоритмизированные решения, построенные на принципах доказательной медицины. Такой подход время от времени подвергается критике за отсутствие гибкости в решении комплексных междисциплинарных проблем, что особенно актуально у пациентов с ХБП [8]. Рекомендаций по лечению ХБП относительно немного, особенно по сравнению с другими распространенными нозологиями. Целевые показатели АД  $< 130/80$  мм рт.ст. рекомендуются для всех пациентов с ХБП экспертами рабочей группы ACC/АНА [64]. Европейский консенсус специалистов (ESC/ESH – European society of cardiology/European society of hypertension) предлагает ориентироваться на показатели систолического АД  $< 140$  мм рт.ст. [72]. Эксперты KDIGO и Почечной Ассоциации Великобритании определяют целевые показатели АД в зависимости от степени протеинурии в диапазоне от 140/90 до 130/80 мм рт.ст. [73, 74]. Подобный подход нашел свое отражение

и в национальных Рекомендациях [75]. Рекомендации охватывают весь диапазон ХБП – от начальных до продвинутых стадий, включая ТХПН, что приводит к неизбежному «усреднению» целевых показателей АД. Тем не менее, для пациентов с ХБП 3-4 стадии такой подход остается общепринятым.

Не менее важным, с точки зрения эффективности стратегии нефро- и кардиопротекции, является контроль протеинурии.

Протеинурия – ключевой маркер повреждения почек и независимый предиктор прогрессирования ХБП и развития ССЗ. Будучи важным диагностическим инструментом контроля эффективности лечебных мероприятий, она требует четкой лабораторной оценки [76]. Результаты анализа суточной мочи остаются золотым стандартом ее диагностики. Однако такой способ контроля не всегда удобен для пациента и может привести к ошибкам измерений [77, 78]. В качестве альтернативы широко используется соотношение протеин (альбумин)/креатинин в отдельной пробе мочи (ПКС или АКС). Метод удобен для пациента и обладает особой точностью в случаях минимальной протеинурии. Эксперты полагают, что значения ПКС (АКС)  $\geq 3$  мг/ммоль являются достаточным основанием для постановки диагноза ХБП независимо от показателей СКФ [77, 79]. Указанные методы контроля протеинурии не конкурируют между собой и в равной степени обладают высокой предсказательной ценностью в отношении прогрессирования ХБП [80, 81].

Исторически самым первым и масштабным по набору пациентов рандомизированным клиническим исследованием (РКИ), посвященным взаимосвязи уровня АД и нефропротекции, было MDRD [82]. Среди прочих проблем, изучалось влияние двух стратегий снижения АД на темпы прогрессирования ХБП. Предметом динамического наблюдения были показатели среднего АД ( $АД_{ср} = (2АД_{сис} + АД_{диаст})/3$ ), уровень протеинурии и СКФ. Целевым уровнем стандартной гипотензивной терапии принято  $АД_{ср} = 107$  мм рт.ст., интенсивная терапия подразумевала достижение  $АД_{ср} = 92$  мм рт.ст. Применение интенсивной стратегии у пациентов с исходной суточной протеинурией более 1 г/л привело к замедлению темпов снижения СКФ по сравнению со стандартной. Но у пациентов с исходно небольшой протеинурией или без нее СКФ прогрессивно снижалась независимо от выбранной гипотензивной стратегии. Сходные данные были получены в более поздних РКИ [83-85]. В действующих Рекомендациях АСС/АНА, касающихся пациентов с АГ и ХБП, констатируется, что эффективный контроль АД приводит к снижению протеинурии [64]. Это замедляет темпы снижения СКФ, стабилизирует течение ХБП и потенциально снижает частоту развития ССЗ. В частности, снижение  $АД_{сис}$  до уровня менее 120 мм рт.ст. обеспечивает эффективную нефропротекцию у пациентов с суточной протеинурией

более 1 г/л по сравнению с пациентами без таковой. Действующие Рекомендации, основанные на результатах состоявшихся РКИ, предлагают интенсивную гипотензивную стратегию только для пациентов с выраженной протеинурией, оставляя открытыми вопросы: какая стратегия оптимальна для пациентов без протеинурии? Существуют ли преимущества интенсивного снижения АД в отношении кардиопротекции как не менее важной составляющей стратегии контроля АД?

### Выбор терапевтической стратегии

- использование препаратов, обладающих нефропротективным действием (БРА, иАПФ);
- использование препаратов, обладающих кардиопротективным действием (бета-блокаторы)

### Подходы к терапии АГ

#### *Немедикаментозное лечение АГ (модификация образа жизни)*

Патогенетически обоснованное лечение АГ при ХБП невозможно без существенной модификации образа жизни пациентов. Одно из важнейших направлений – ограничение в рационе натрия, который содержится не только в поваренной соли, но и в целом ряде пищевых консервантов, в частности – в глутамате натрия, бензоате натрия, пищевой соде (гидрокарбонат натрия) и др. По данным Slagman M.C. et al. диета с малым содержанием натрия (менее 50 ммоль/л или приблизительно 3 гр поваренной соли в сутки) приводит к дополнительному снижению  $АД_{сис}$  на 10 мм рт.ст. [86]. При целевых показателях ограничения соли менее 100 ммоль/л (6 гр соли в сутки) возможно снижение суточной протеинурии до 25% от исходной [87]. По мнению Vogt L. et al., малонатриевая диета обладает не только гипотензивным действием, но является составной частью нефропротекции в целом. Клиническая эффективность ограничения натрия возрастает по мере снижения СКФ, т. е. на продвинутых стадиях ХБП [88]. Тем не менее, в клинической практике целевые ограничения натрия часто оказываются недостижимыми. Так, результаты исследования Slagman M.C. et al. показали, что в группе пациентов с рекомендованным ограничением соли с пищей <50 ммоль/сутки, реальное потребление составило 106 ммоль/сутки, а в группе пациентов без диетических ограничений – 186 ммоль/сутки. Данные были объективизированы измерением концентрации натрия в моче и подтвердили низкую комплаентность даже хорошо информированных пациентов [86]. Для преодоления подобной ситуации предлагается установить более реалистические целевые показатели потребления натрия – <100 ммоль/сутки под контролем специалистов по лечебному питанию [89].

Другой важной составляющей модификации образа жизни пациентов с АГ является контроль массы тела [90, 91]. Согласно Morales E. et al., у пациентов с ИМТ >27 кг/м<sup>2</sup> снижение веса приблизительно на 4% может приводить к уменьшению суточной протеинурии на 30% и стабилизации АД [91].

В случае налаженного оптимального взаимодействия пациента с разными специалистами (диетологами, психотерапевтами, специалистами по спортивным нагрузкам и т.д.) модификация образа жизни может внести позитивный вклад в лечение АГ у пациентов с ХБП 3-4 стадий [92, 93].

### *Медикаментозное лечение АГ у пациентов с ХБП 1-4 стадий*

Несмотря на очевидные преимущества модификации образа жизни, большинство пациентов нуждается в проведении медикаментозной терапии. Помимо снижения собственно АД, ряд препаратов обладает дополнительными нефро- и кардиопротективными эффектами, не всегда напрямую связанными с их гипотензивным действием [94, 95].

#### **1. Блокаторы РААС**

и-АПФ и БРА обладают нефро- и кардиопротективными свойствами, что определяет их особую роль в лечении АГ у пациентов с ХБП [96]. Эффективная блокада гиперактивации РААС приводит к снижению АД<sub>сист</sub> в среднем на 20% в додиализной популяции [97]. Важно отметить, что применение и-АПФ и БРА приводит к снижению уровня протеинурии независимо от их собственно гипотензивного эффекта. Поэтому данная группа препаратов рекомендуется в качестве терапии «первой линии» у пациентов с протеинурией [98-101]. В отсутствие протеинурии, ведущая роль блокады РААС не так очевидна. Существует мнение, что в этом случае нефропротективный эффект обусловлен только их гипотензивным действием и, следовательно, они могут быть заменены другими гипотензивными препаратами [102, 103]. Следует учитывать, что более чем в половине случаев длительного применения и-АПФ происходит реактивация АТП, приводящая к «ускользанию» (нивелировке) гипотензивного эффекта данных препаратов. Гипотетически, добавление БРА к терапии и-АПФ могло бы улучшить прогноз пациентов с точки зрения нефро- и кардиопротекции. Однако комбинированная терапия не приводит к снижению летальности от ССЗ, ИМ, СН, инсульта и сопровождается значительным ростом побочных эффектов [104]. Таким образом, комбинированная терапия и-АПФ и БРА большинством экспертов не рекомендуется.

Блокада РААС, независимо от того, какими препаратами она достигается, связана с рисками развития гиперкалиемии и острого почечного повреждения (ОПП). После ее инициации часто наблюдается рост концентрации креатинина, обусловленный

снижением внутриклубочкового давления [105]. Однако подобный рост креатинина зачастую лишь объективизирует его истинное значение. Так, несмотря на то, что применение лозартана у пациентов с диабетической нефропатией демонстрировало снижение СКФ в течение первых трех месяцев лечения почти на 70% по сравнению с группой, получавшей плацебо, дальнейшее наблюдение этих пациентов, продолжавшееся в среднем около 3,5 лет, показало существенное замедление темпов снижения СКФ в группе, получающей лозартан, по сравнению с плацебо [106, 107]. Примечательно, что стабилизация СКФ не зависела от скорости исходного ее снижения. Большинство экспертов сходится во мнении, что рост концентрации креатинина в начале терапии блокаторами РААС, не превышающий 30% с последующей стабилизацией, является приемлемым с точки зрения продолжения лечения и долгосрочного нефропротективного действия [108].

Важной клинической проблемой остается безопасность применения блокаторов РААС (и-АПФ и БРА) у пациентов с продвинутыми, преддиализными, стадиями ХБП (СКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). В частности, значимо повышается риск развития клинически значимой гиперкалиемии, требующей постоянной медикаментозной коррекции (например, кальцийсодержащими катионообменными смолами). Получены данные, свидетельствующие о существенном росте СКФ после отмены блокаторов РААС, что позволяет в ряде случаев надолго отсрочить начало ЗПП [109]. Чтобы определиться, можно ли продолжать терапию блокаторами РААС на продвинутых стадиях ХБП, в 2014 г. инициировано исследование STOR ACEi, окончание которого планируется в январе 2020 г. [110]. Результаты этого исследования помогут ответить на важный в клиническом плане вопрос: стоит ли начинать/продолжать терапию и-АПФ или БРА в преддиализной популяции пациентов.

#### **2. Диуретики**

Перегрузка объемом, часто протекающая без явных клинических проявлений, встречается примерно у половины пациентов с ХБП 3-4 стадий [111]. Применение диуретиков уменьшает задержку жидкости, препятствует прогрессированию гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и артериальной жесткости [112, 113]. Данная группа препаратов обладает гипотензивным и кардиопротективным эффектами и рекомендуется как составляющая комбинированного лечения или в виде монотерапии [112]. У пациентов без протеинурии лечение тиазидовыми или тиазидоподобными диуретиками может рассматриваться как терапия первого выбора [108]. Имеются данные, что назначение диуретиков положительно влияет на циркадный ритм АД, восстанавливая у пациентов с ХБП физиологический паттерн dipper [114]. Назначение петлевых диуретиков также эффективно. В практической работе важно учитывать необхо-



димось наращивания дозировок по мере снижения СКФ, обеспечивая адекватный ответ действующих нефронов на петлевые диуретики. Комбинация тиазидовых и петлевых диуретиков может быть настолько результативной, что в ряде случаев заканчивается избыточной потерей жидкости и развитием гиповолемии. В целом, назначения диуретиков следует избегать у пациентов с поликистозной болезнью, поскольку они могут спровоцировать рост кист и снижение экскреторной функции почек [115].

Антагонисты альдостерона эффективно снижают АД у пациентов в начальных стадиях ХБП, но их применение сопряжено с высоким риском развития гиперкалиемии [116]. На ранних стадиях ХБП назначение верошпирона (спиронолактона) приводит к улучшению систолической и диастолической функций ЛЖ у пациентов с сопутствующей миокардиальной дисфункцией [117]. Пока не ясно, связан ли этот положительный эффект только с гипотензивным действием спиронолактона или препарат обладает дополнительными кардиопротективными эффектами у пациентов с ХБП [118]. Особенно эффективно применение спиронолактона у пациентов с истинным и псевдогиперальдостеронизмом [119].

### 3. Антагонисты кальция (аСа)

Дигидро- и недигидропиридиновые аСа широко используются в лечении АГ у пациентов с ХБП. Дигидропиридиновые аСа могут быть как препаратами первой линии, так и составляющими комбинированной терапии у пациентов без протеинурии. В случае присутствия последней, аСа уступают по эффективности блокаторам РААС [120]. При этом добавление дигидропиридинов к БРА приводит к улучшению контроля АД без усугубления протеинурии [121]. Комбинация и-АПФ и дигидропиридинового аСа (амлодипин) рекомендуется в качестве стартовой терапии АГ, сопровождающейся протеинурией [122]. У пациентов, отягощенных высоким риском развития ССЗ, добавление амлодипина к базовой терапии и-АПФ привело к существенному снижению частоты встречаемости сердечно-сосудистых событий и смертности от них. В этой же когорте пациентов отмечались более низкие, по сравнению с контрольной группой, темпы прогрессирования ХБП, что позволяет судить о наличии у дигидропиридинов нефропротективных свойств [122]. Следует отметить, что в ряде случаев появление массивных периферических отеков ограничивает применение этой, в целом хорошо переносимой, группы препаратов [122]. Недигидропиридиновые аСа (верапамил) также продемонстрировали свою эффективность как в плане контроля АД, так и уменьшения степени протеинурии [123].

### 4. Бета-блокаторы (ББ)

ББ эффективно снижают АД у пациентов с ХБП благодаря своему влиянию на СНС [16]. Положительное кардиопротективное действие этой группы препаратов хорошо изучено, и поэтому они ши-

роко применяются, в том числе у пациентов с ХБП [124, 125]. На животных моделях ББ демонстрируют также нефропротективный эффект, препятствуя развитию интерстициального фиброза после индуцированного ОПП [126, 127]. Ряд проспективных и наблюдательных исследований у пациентов с сопутствующими ССЗ показал лучшую выживаемость группы, принимающей ББ, по сравнению с контрольной, получавшей плацебо [128, 129]. Несмотря на данные о положительном влиянии ББ на течение АГ, эти препараты реже используются при ХБП, чем при ее отсутствии [130].

Осторожный подход к широкому назначению ББ обусловлен рядом известных ограничений. В частности, ББ могут дестабилизировать течение СД за счет повышения уровня гликемии. Снижая экскреторную функцию почек, многие препараты этого ряда имеют почечный клиренс, что совокупно создает опасность передозировки по мере прогрессирования ХБП. ББ усугубляют течение обструктивных поражений периферических артерий, которые являются частым коморбидным фоном продвинутых стадий ХБП. Таким образом, предпочтение следует отдавать препаратам, которые метаболизируются печенью и обладают дополнительным вазодилатирующим эффектом (карведилол, небиволол) [131]. Имеются данные, демонстрирующие преимущество «классического» ББ – метопролола перед амлодипином в плане снижения темпов прогрессирования ХБП и общей летальности [94]. В настоящее время ББ рассматриваются как эффективное дополнение к базовой терапии блокаторами РААС, особенно при сочетании ХБП и ССЗ.

### 5. Альфа-адреноблокаторы (ААБ)

Препараты с периферической вазодилаторной активностью (доксазозин) часто используются в качестве одной из составляющих комбинированной гипотензивной терапии у пациентов с ХБП [132, 133]. ААБ положительно влияют на гликемический профиль крови, а их фармакокинетика не зависит от СКФ [134]. Тем не менее, применение этой группы препаратов в качестве терапии первого выбора не рекомендуется, прежде всего, из-за их невысокой гипотензивной активности и отсутствия данных о кардиопротективных эффектах [135].

На сегодняшний день не существует окончательного консенсусного алгоритма старта и продолжения медикаментозной гипотензивной терапии. В реальной клинической практике назначение гипотензивных средств часто является результатом эмпирического выбора. На основании представленных литературных данных и собственного опыта предлагается примерный алгоритм медикаментозного лечения АГ у пациентов с ХБП 1-4 стадий (Рис. 2). Целесообразными представляются некоторые комментарии к данному алгоритму: 1) наличие исходной протеинурии подразумевает безальтернативное назначение блокаторов РААС в качестве стартовой

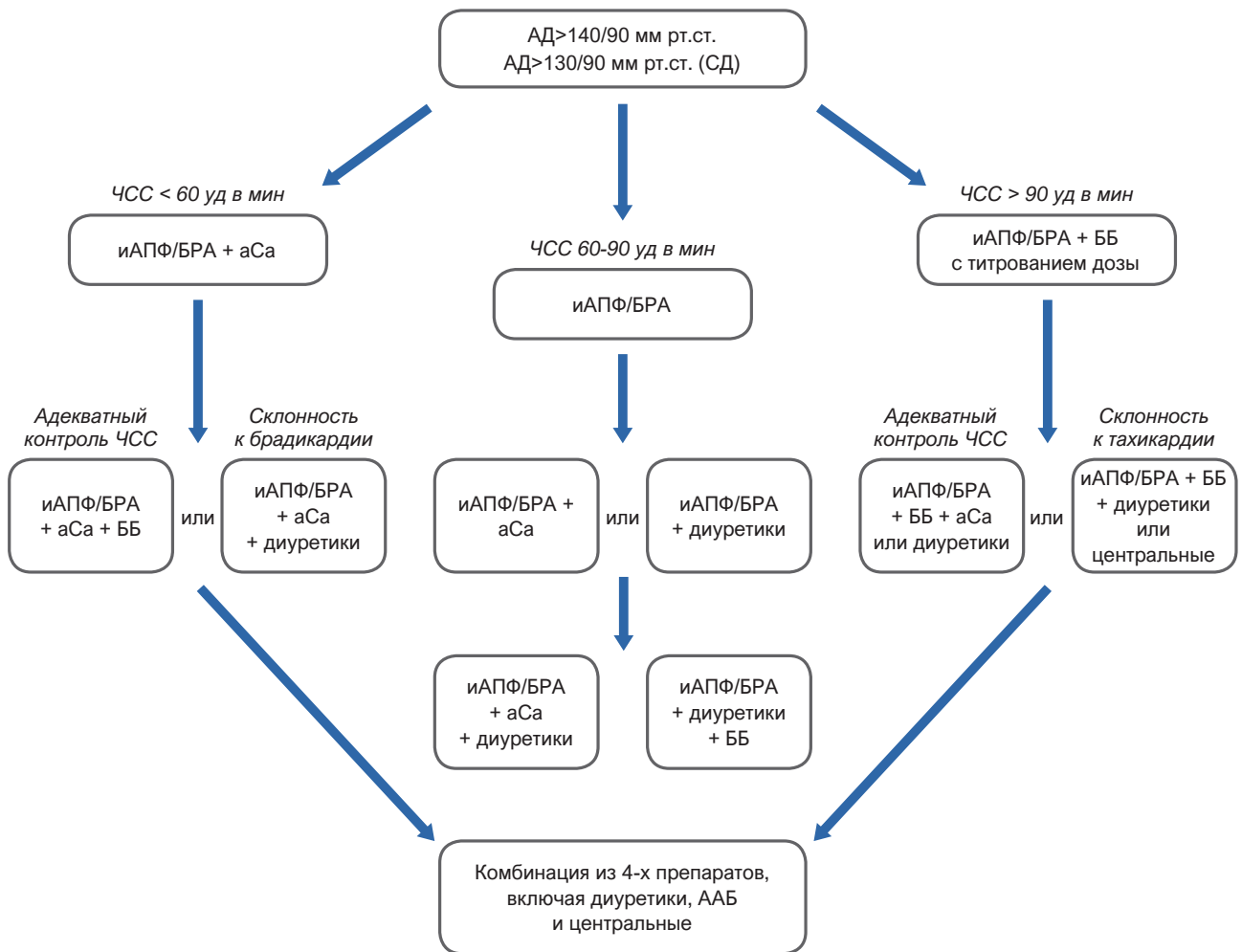


Рис. 2. Примерный алгоритм медикаментозного лечения АГ

Fig. 2. The approximate algorithm of treatment

терапии; 2) в отсутствие исходной протеинурии блокаторы РААС также могут рассматриваться как препараты «первой линии» благодаря их доказанному гипотензивному эффекту и нефрокардиопротективному действию; 3) контроль сердечного ритма является одним из ключевых гемодинамических параметров, позволяющих оптимизировать лечение АГ, поэтому выбор стартовой терапии, а также ее усиление должны определяться с учетом ЧСС; 4) при выборе диуретической терапии следует шире использовать антагонисты минералокортикоидов при лечении АГ у молодых пациентов, особенно склонных к гиперальдостеронизму; 5) препараты центрального механизма действия включаются в лечебную стратегию в случаях трудно корригируемой АГ, однако при сохранении тахикардии возможно их назначение на более ранних этапах терапии.

### 6. Хронотерапия

Нарушения физиологического циркадного ритма АД со стойким формированием паттернов *pop dipper* или *night peaker* хорошо изучены у пациентов с ХБП. Именно поэтому перенос гипотензивной те-

рапии на вечернее или ночное время может привести к восстановлению физиологического ночного паттерна *dipper* и стабилизации циркадного ритма АД в целом. Практический интерес имеют данные Hermida R.C. et al., посвященные сравнительно эффективности двух стратегий гипотензивных препаратов – «утренней» и «ночной». В первом случае медикаменты назначались сразу после пробуждения, во втором – перед сном. Последующее, более чем 5-ти летнее, наблюдение продемонстрировало преимущество «ночной» стратегии. Среди пациентов данной группы показатели АД существенно лучше контролировались и, что особенно важно, отмечалось значительное снижение показателей смертности от ССЗ и частоты встречаемости от ИМ и церебрального инсульта [136].

### 7. Приверженность к терапии

Рост заболеваемости ХБП делает все более актуальной проблему приверженности пациентов к проводимой терапии. Одной из ключевых стратегий предотвращения прогрессирования заболевания является эффективный контроль АД.

Опубликованы данные, согласно которым приверженность пациентов с ХБП к гипотензивной терапии не лучше, чем у тех, которые не страдают этим заболеванием. При этом пациенты достаточно информированы о рисках прогрессирования поражения почек вплоть до перспективы начала ЗПП [137]. Динамика изменений комплаентности пациентов к проводимой терапии весьма характерна: по мере прогрессирования ХБП она растет, но в случае перехода на ПГД резко снижается [138]. Среди возможных причин обсуждаются: психологический стресс, обусловленный разочарованием в проводимом ранее лечении и необходимостью кардинального изменения образа жизни, постоянный прием большого количества лекарств, их побочные эффекты и ряд других медико-социальных факторов.

### 8. Перспективы медикаментозного лечения

По мере старения населения растет глобальная заболеваемость ХБП. Результаты РКИ, посвященных эффективности гипотензивной терапии у пожилых пациентов без ХБП демонстрируют значительное снижение частоты встречаемости новых эпизодов СН, мозговых инсультов и общей смертности при надежном контроле АД. Но в случаях сочетания АГ и ХБП рекомендуемая гипотензивная терапия не приносит ожидаемых результатов [139, 140]. Дальнейшие исследования должны прояснить наше понимание целей гипотензивной терапии у пожилых прежде всего с позиций нефро- и кардиопротекции. В частности, ожидаемые результаты РКИ STOP ACEi помогут определить место блокаторов РААС в лечении АГ на продвинутых стадиях ХБП. В ряде небольших РКИ получены интересные результаты, обещающие в перспективе возможное расширение медикаментозного арсенала гипотензивных средств: активно изучается антагонист эндотелиновых рецепторов спарсентан [141, 142], прямой ингибитор ренина расилез [143]. Возобновился интерес к почечной денервации у пациентов ХБП с резистентной АГ – получены данные об эффективности этого вмешательства, но вопросы, связанные с надежностью полученных результатов и безопасностью самой процедуры, остаются открытыми [144]. В настоящее время действующие Рекомендации по лечению АГ не предлагают практическим врачам – нефрологам и кардиологам консенсуса в отношении целевых показателей АД и способов их достижения. Подходы к лечению должны быть максимально персонализированы с учетом современных представлений о механизмах формирования, поддержания и прогрессирования АГ у пациентов с ХБП [145].

### Заключение

Глобальное распространение АГ и ХБП диктует необходимость создания оптимальных профилактических, лечебных и диагностических стратегий на основе компетенций нефрологов и кардиологов.

Сближение позиций этих специалистов в понимании кардиоренальных взаимодействий позволит выйти на новый качественный уровень оказания медицинской помощи широкому кругу пациентов. Четкое понимание механизмов формирования ХБП при АГ и развития АГ при ХБП в перспективе должно привести к выработке согласованных терапевтических решений, определению новых целей для РКИ на основе консенсуса специалистов. На момент публикации данной статьи представлен проект новых Рекомендаций KDIGO по лечению АГ у пациентов с ХБП (2020 г.). Поскольку этот документ не является окончательной версией, его цитирование невозможно по этическим соображениям. Тем не менее, проект Рекомендаций находится в открытом доступе и представляет несомненный интерес для широкой аудитории специалистов.

*Авторы не имеют конфликта интересов*

*The authors declare no conflict of interests*

*Авторы выражают признательность Н.И. Белавиной за участие в техническом оформлении статьи.*

### Список литературы

1. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements* Volume 3 Issue 1 January 2013; doi:10.1038/kisup.2012.48.
2. Coresh J., Selvin E., Stevens L.A. et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA*. 2007; 298: 2038-2047. doi: 10.1001/jama.298.17.2038.
3. Mills K.T., 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: 950-957. doi: 10.1038/ki.2015.230.
4. 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: 441-451. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.09.014.
5. Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K. et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005; 365: 217-223. doi: 10.1016/S0140-6736(05)70151-3.
6. Bidani A.K., Griffin K.A. Pathophysiology of hypertensive renal damage: implications for therapy. *Hypertension*. 2004; 44: 595-601. doi: 10.1161/01.HYP.0000145180.38707.84.
7. Gansevoort R.T., Correa-Rotter R., Hemmelgarn B.R. et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet*. 2013; 382: 339-352. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60595-4.
8. Pugh D., Gallacher P.J., Dhan N. Management of Hypertension in Chronic Kidney Disease *Drugs*. 2019; 79:365-379 doi: org/10.1007/s40265-019-1064-1.
9. Gargiulo R., Subail F., Lerma E. Cardiovascular disease and chronic kidney disease. *Dis Mon* 2015; 61(9): 403-413. doi:

10.1016/j.disamonth.2015.07.005.

10. *Saran R., Robinson B., Abbott K. C., et al.* US Renal Data System 2018 Annual Data Report: epidemiology of kidney disease in the United States. *American Journal of Kidney Diseases.* 2019;73(3):A7–A8. doi:10.1053/j.ajkd.2019.01.001. Suppl 1, pp. Svii–Sxxii, S1–S772.

11. *Foley R.N., Murray A.M., 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: 489–495. doi:10.1681/ASN.2004030203.

12. *Keith D.S., Nichols G.A., Gullion C.M. et al.* Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med.* 2004; 164: 659–663. doi: 10.1001/archinte.164.6.659.

13. *Cheung A.K., Rahman M., Reboussin D.M. et al.* Effects of intensive BP control in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2017; 28: 2812–2823. doi: 10.1681/ASN.2017020148.

14. *Kaur J., Young B.E., Fadel P.J.* Sympathetic Overactivity in Chronic Kidney Disease: Consequences and Mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(8): 1682. Published 2017 Aug 2. doi:10.3390/ijms18081682.

15. *Becker B. K., Zhang D., Soliman R., Pollock D. M.* Autonomic nerves and circadian control of renal function. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical.* 2019; 217: 58–65. doi: 10.1016/j.autneu.2019.01.00.

16. *Converse R.L., Jr., Jacobsen T.N., Toto R.D. et al.* Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 1912–1918. doi: 10.1056/NEJM199212313272704.

17. *Grassi G., Quarti-Trevano F., Seravalle G. et al.* Early sympathetic activation in the initial clinical stages of chronic renal failure. *Hypertension.* 2011; 57: 846–851. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.164780.

18. *Klein I.H., Ligtenberg G., Neumann J. et al.* Sympathetic nerve activity is inappropriately increased in chronic renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003; 14: 3239–3244. doi: 10.1097/01.ASN.0000098687.01005.A5.

19. *Klein I.H., Ligtenberg G., Oey P.L. et al.* Sympathetic activity is increased in polycystic kidney disease and is associated with hypertension. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001; 12: 2427–2433.

20. *Johns E.J.* The neural regulation of the kidney in hypertension and renal failure. *Exp Physiol.* 2014; 99: 289–294. doi: 10.1113/expphysiol.2013.072686.

21. *Wehrwein E.A., Orer H.S., Barman S.M.,* Overview of the anatomy, physiology, and pharmacology of the autonomic nervous system. *Compr. Physiol.* 2016; 6: 1239–1278. doi: 10.1002/cphy.c150037.

22. *Grassi G., Mark A., Esler M.,* The sympathetic nervous system alterations in human hypertension. *Circ. Res.* 2015;116: 976–990. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303604.

23. *Grassi G., Seravalle G., Ghiadoni L. et al.* Sympathetic nerve traffic and asymmetric dimethylarginine in chronic kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 6: 2620–2627. doi: 10.2215/CJN.06970711.

24. *Hausberg M., Kosch M., Harmelink P. et al.* Sympathetic nerve activity in end-stage renal disease. *Circulation.* 2002; 106: 1974–1979. doi: 10.1161/01.CIR.0000034043.16664.96.

25. *Park J., Campese V.M., Nobakht N., Middlekauff H.R.*

Differential distribution of muscle and skin sympathetic nerve activity in patients with end-stage renal disease. *J. Appl. Physiol.* 2008; 105:1873–1876. doi: 10.1152/jappphysiol.90849.2008.

26. *Di Bona G.F.* Sympathetic nervous system and the kidney in hypertension. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2002; 11:197–200. doi: 10.1097/00041552-200203000-00011.

27. *Reid I.A.* Interactions between ANG II, sympathetic nervous system, and baroreceptor reflexes in regulation of blood pressure. *Am. J. Physiol.* 1992; 262: E763–E778.

28. *Siddiqi L., Joles J.A., Grassi G., Blankestijn P.J.* Is kidney ischemia the central mechanism in parallel activation of the renin and sympathetic system? *J. Hypertens.* 2009; 27: 1341–1349. doi: 10.1097/HJH.0b013e32832b521b.

29. *Hu L., Zhu D.N., Yu Z. et al.* Expression of angiotensin II type 1 (AT1) receptor in the rostral ventrolateral medulla in rats. *J. Appl. Physiol.* 2002; 92: 2153–2161. doi: 10.1152/jappphysiol.00261.2001.

30. *Muratani H., Averill D.B., Ferrario C.M.* Effect of angiotensin II in ventrolateral medulla of spontaneously hypertensive rats. *Am. J. Physiol.* 1991; 260: 977–984. doi: 10.1152/ajpregu.1991.260.5.R977.

31. *Hirooka Y., Potts P.D., Dampney R.A.* Role of angiotensin II receptor subtypes in mediating the sympathoexcitatory effects of exogenous and endogenous angiotensin peptides in the rostral ventrolateral medulla of the rabbit. *Brain Res.* 1997; 772: 107–114. doi: 10.1016/S0006-8993(97)00861-5.

32. *Allen A.M.* Blockade of angiotensin AT1-receptors in the rostral ventrolateral medulla of spontaneously hypertensive rats reduces blood pressure and sympathetic nerve discharge. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2001; 2: 120–124. doi: 10.1177/14703203010020012101.

33. *Allen A.M., Moeller I., Jenkins T.A. et al.* Angiotensin receptors in the nervous system. *Brain Res. Bull.* 1998; 47: 17–28. doi: 10.1016/S0361-9230(98)00039-2.

34. *Davissson R.L.* Physiological genomic analysis of the brain renin-angiotensin system. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2003; 285: 498–511. doi: 10.1152/ajpregu.00190.2003.

35. *Klein I.H., Ligtenberg G., Oey P.L. et al.* Enalapril and losartan reduce sympathetic hyperactivity in patients with chronic renal failure. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003; 14: 425–430. doi: 10.1097/01.ASN.0000045049.72965.B7.

36. *Ligtenberg G., Blankestijn P.J., Oey P.L. et al.* Reduction of sympathetic hyperactivity by enalapril in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med.* 1999; 340: 1321–1328. doi: 10.1056/NEJM199904293401704.

37. *Cozzolino M., Mangano M., Stucchi A. et al.* Cardiovascular disease in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2018; 33(suppl\_3):iii28–iii34. doi:10.1093/ndt/gfy174.

38. *Wolley M.J., Hutchison C.A.* Large uremic toxins: an unsolved problem in end-stage kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2018; 33(suppl 3):iii6–iii11. doi: 10.1093/ndt/gfy179.

39. *Sakuma I., Togashi H., Yoshioka M. et al.* NG-methyl-L-arginine, an inhibitor of L-arginine-derived nitric oxide synthesis, stimulates renal sympathetic nerve activity in vivo. A role for nitric oxide in the central regulation of sympathetic tone? *Circ. Res.* 1992; 70:607–611. doi: 10.1161/01.RES.70.3.607.

40. *Sander M., Hansen J., Victor R.G.* The sympathetic nervous system is involved in the maintenance but not initia-

tion of the hypertension induced by N(omega)-nitro-l-arginine methyl ester. *Hypertension*. 1997; 30: 64-70. doi: 10.1161/01.HYP.30.1.64.

41. Sander M., Chavoshan B., Victor R.G. A large blood pressure-raising effect of nitric oxide synthase inhibition in humans. *Hypertension*. 1999; 33:937-942. doi: 10.1161/01.HYP.33.4.937.

42. Hansen J., Jacobsen T.N., Victor R.G. Is nitric oxide involved in the tonic inhibition of central sympathetic outflow in humans? *Hypertension*. 1994; 24:439-444. doi: 10.1161/01.HYP.24.4.439.

43. Young C.N., Fisher J.P., Gallagher K.M. et al. Inhibition of nitric oxide synthase evokes central sympatho-excitation in healthy humans. *J. Physiol*. 2009; 587:4977-4986. doi: 10.1113/jphysiol.2009.177204.

44. Xiao S., Wagner L., Schmidt R.J. et al. Circulating endothelial nitric oxide synthase inhibitory factor in some patients with chronic renal disease. *Kidney Int*. 2001; 59:1466-1472. doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.0590041466.x.

45. Kielstein J.T., Boger R.H., Bode-Boger S.M. et al. Marked increase of asymmetric dimethylarginine in patients with incipient primary chronic renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2002; 13:170-176.

46. Ravani P., Tripepi G., Malberti F. et al. Asymmetrical dimethylarginine predicts progression to dialysis and death in patients with chronic kidney disease: A competing risks modeling approach. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2005; 16:2449-2455. doi: 10.1681/ASN.2005010076.

47. Ueda S., Yamagishi S., Kaida Y. et al. Asymmetric dimethylarginine may be a missing link between cardiovascular disease and chronic kidney disease. *Nephrology*. 2007; 12:582-590. doi: 10.1111/j.1440-1797.2007.00840.x.

48. Zoccali C. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): A cardiovascular and renal risk factor on the move. *J. Hypertens*. 2006; 24: 611-619. doi: 10.1097/01.hjh.0000217839.26971.8d.

49. Zoccali C., Bode-Boger S., Mallamaci F. et al. Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: A prospective study. *Lancet*. 2001; 358: 2113-2117. doi: 10.1016/S0140-6736(01)07217-8.

50. Fliser D., Kronenberg F., Kielstein J.T. et al. Asymmetric dimethylarginine and progression of chronic kidney disease: The mild to moderate kidney disease study. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2005; 16: 2456-2461. doi: 10.1681/ASN.2005020179.

51. Boger R.H., Bode-Boger S.M., Szuba A. et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): A novel risk factor for endothelial dysfunction: Its role in hypercholesterolemia. *Circulation*. 1998; 98: 1842-1847. doi: 10.1161/01.CIR.98.18.1842.

52. Nitta T. Uremic toxicity of indoxyl sulfate. *Nagoya J Med Sci* 2010; 72: 1-11.

53. Haugen E., Nath K.A. The involvement of oxidative stress in the progression of renal injury. *Blood Purif* 1999; 17: 58-65.

54. Ito A., Tsao P.S., Adimoolam S. et al. Novel mechanism for endothelial dysfunction: Dysregulation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circulation*. 1999; 99:3092-3095. doi: 10.1161/01.CIR.99.24.3092.

55. Vlachopoulos C., Aznaouridis K., Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55: 1318-1327. doi: 10.1016/j.jacc.2009.10.061.

56. Shroff R., Long D.A., Shanaban C. Mechanistic insights into vascular calcification in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2013; 24: 179-89. doi: 10.1681/ASN.2011121191.

57. Zanolli L., Lentini P., Briet M. et al. Arterial Stiffness in the Heart Disease of CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2019 Jun; 30(6):918-928. doi: 10.1681/ASN.2019020117.

58. Safar M.E., Asmar R., Benetos A. et al. Interaction Between Hypertension and Arterial Stiffness. *Hypertension*. 2018 Oct; 72(4): 796-805. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11212.

59. Becker B.K., Zhang D.R., Soliman et al. Autonomic nerves and circadian control of renal function *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 217 (2019) 58-65.

60. Diedrich A., Jordan J., Tank J. et al. The sympathetic nervous system in hypertension: assessment by blood pressure variability and ganglionic blockade. *J. Hypertens*. 2003; 21: 1677-1686.

61. Grassi G., Bombelli M., Seravalle G. et al. Diurnal blood pressure variation and sympathetic activity. *Hypertens. Res*. 2010; 33: 381-385.

62. Gamble K.L., Berry R., Frank S.J. et al. Circadian clock control of endocrine factors. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2014; 10: 466-475.

63. Kalsbeek A., Perreau-Lenz S., Buijs R.M., A network of (autonomic) clock outputs. *Chronobiol. Int*. 2006; 23: 521-535.

64. Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S. et al. 2017 ACC/AHA/ AAPA/ ABC/ ACPM/ AGS/ APhA/ ASH/ ASPC/ NMA/ PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:e127-e248. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.006.

65. Fabbian F., Smolensky M.H., Tiseo R. et al. Dipper and non-dipper blood pressure 24-hour patterns: circadian rhythm-dependent physiologic and pathophysiologic mechanisms. *Chronobiol Int*. 2013; 30:17-30. doi: 10.3109/07420528.2012.715872.

66. Mojon A., Ayala D.E., Pineiro L. et al. Comparison of ambulatory blood pressure parameters of hypertensive patients with and without chronic kidney disease. *Chronobiol Int*. 2013; 30:145-158. doi: 10.3109/07420528.2012.703083.

67. Agarwal R., Andersen M.J. Prognostic importance of ambulatory blood pressure recordings in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2006; 69: 1175-1180. doi: 10.1038/sj.ki.5000247.

68. Sebo P., Pechere-Bertschi A., Herrmann F.R. et al. Blood pressure measurements are unreliable to diagnose hypertension in primary care. *J Hypertens*. 2014; 32: 509-517. doi: 10.1097/HJH.000000000000058.

69. Davis T.K., Davis A.J. Ambulatory blood pressure monitoring should be used in the primary care setting to diagnose hypertension. *Am J Hypertens*. 2013; 26: 1057-1058. doi: 10.1093/ajh/hpt089.

70. Minutolo R., Gabbai F.B., Agarwal R. et al. Assessment of achieved clinic and ambulatory blood pressure recordings and outcomes during treatment in hypertensive patients with CKD: a multicenter prospective cohort study. *Am J Kidney Dis*. 2014; 64: 744-752. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.06.014.

71. Cohen D.L., Huan Y., Townsend R.R. Home blood pressure monitoring in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2014; 63: 835-842.

doi: 10.1053/j.ajkd.2013.12.015.

72. *Williams B, Mania 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. *J Hypertens.* 2018; 36: 1953-2041. doi: 10.1097/HJH.0000000000001940.

73. *Taler S.J., Agarwal R., Bakris G.L. et al.* KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for management of blood pressure in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2013; 62: 201-213. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.03.018.

74. The UK Renal Association. Hypertension. 2018. <https://renal.org/information-resources/the-uk-eckd-guide/hypertension/>. Accessed 1 Nov 2018.

75. *Кутырина И.М., Швецов М.Ю., Фомин В.В. и др.* Клинические рекомендации по диагностике и лечению почечной артериальной гипертензии. 2014. М. 50 с.

*Kutyryna I.M., Shvecov M.YU., Fomin V.V. i dr.* Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu pochechnoj arterial'noj gipertenzii. 2014. M. 50 s.

76. *Gansevoort R.T., Correa-Rotter R., Hemmelgarn B.R. et al.* Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet.* 2013; 382: 339-352. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60595-4.

77. *Guy M., Borzomato J.K., Newall R.G. et al.* Protein and albumin-to-creatinine ratios in random urines accurately predict 24 h protein and albumin loss in patients with kidney disease. *Ann Clin Biochem.* 2009; 46: 468-476. doi: 10.1258/acb.2009.009001.

78. *Zhao Y.F., Zhu L., Liu L.J. et al.* Measures of urinary protein and albumin in the prediction of progression of IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016; 11: 947-955. doi: 10.2215/CJN.10150915.

79. *Levey A.S., Eckardt K.U., Tsukamoto Y. et al.* Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) *Kidney Int.* 2005; 67: 2089-2100. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00365.x.

80. *Lambers Heerspink H.J., Gansevoort R.T., Brenner B.M. et al.* Comparison of different measures of urinary protein excretion for prediction of renal events. *J Am Soc Nephrol.* 2010; 21: 1355-1360. doi: 10.1681/ASN.2010010063.

81. *Methven S., MacGregor M.S., Traynor J.P. et al.* Comparison of urinary albumin and urinary total protein as predictors of patient outcomes in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2011; 57: 21-28. doi: 10.1053/j.ajkd.2010.08.009.

82. *Klahr S., Levey A.S., Beck G.J. 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; 330:877-884. doi: 10.1056/NEJM199403313301301

83. *Wright J.T., 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. *JAMA.* 2002; 288: 2421-2431. doi: 10.1001/jama.288.19.2421.

84. *Ruggenti 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: 939-946. doi: 10.1016/S0140-6736(05)71082-5.

85. *Appel L.J., Wright J.T., Greene T. et al.* Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2010; 363: 918-929. doi: 10.1056/NEJMoa0910975.

86. *Slagman M.C., Waanders F., Hemmelder M.H. 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. doi: 10.1136/bmj.d4366.

87. *Vogt L., Waanders F., Boomsma F. et al.* Effects of dietary sodium and hydrochlorothiazide on the antiproteinuric efficacy of losartan. *J Am Soc Nephrol.* 2008; 19:999-1007. doi: 10.1681/ASN.2007060693.

88. *Koomans H.A., Roos J.C., Boer P. et al.* Salt sensitivity of blood pressure in chronic renal failure. Evidence for renal control of body fluid distribution in man. *Hypertension.* 1982; 4: 190-197. doi: 10.1161/01.HYP.4.2.190.

89. *McMabon E.J., Campbell K.L., Mudge D.W., Bauer J.D.* Achieving salt restriction in chronic kidney disease. *Int J Nephrol.* 2012; 2012: 720429. doi: 10.1155/2012/720429.

90. *Navaneethan S.D., Yebnert H., Moustarah F. et al.* Weight loss interventions in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; 4: 1565-1574. doi: 10.2215/CJN.02250409.

91. *Morales E., Valero M.A., Leon M. et al.* Beneficial effects of weight loss in overweight patients with chronic proteinuric nephropathies. *Am J Kidney Dis.* 2003; 41: 319-327. doi: 10.1053/ajkd.2003.50039.

92. *Santschi V., Chiolerio A., Burnand B. et al.* Impact of pharmacist care in the management of cardiovascular disease risk factors: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med.* 2011; 171: 1441-1453. doi: 10.1001/archinternmed.2011.399.

93. *Van Zuilen A.D., Wetzels J.F., Bots M.L. et al.* MASTERPLAN: study of the role of nurse practitioners in a multifactorial intervention to reduce cardiovascular risk in chronic kidney disease patients. *J Nephrol.* 2008; 21: 261-267.

94. *Wright J.T., 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. *JAMA.* 2002; 288: 2421-2431. doi: 10.1001/jama.288.19.2421.

95. *Peralta C.A., Hicks L.S., Chertow G.M., et al.* Control of hypertension in adults with chronic kidney disease in the United States. *Hypertension.* 2005; 45: 1119-1124. doi: 10.1161/01.HYP.0000164577.81087.70.

96. *Jafar T.H., Stark P.C., Schmid C.H. et al.* Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2003; 139: 244-252. doi: 10.7326/0003-4819-139-4-200308190-00006.

97. *Pohl M.A., Blumenthal S., Cordonnier D.J. et al.* Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin II receptor blockade on renal outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial: clinical implications and limitations. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 3027-3037. doi: 10.1681/ASN.2004110919.

98. *Banegas J.R., Ruilope L.M., de la Sierra A. et al.* Relationship between clinic and ambulatory blood-pressure measure-

ments and mortality. *N Engl J Med.* 2018; 378: 1509-1520. doi: 10.1056/NEJMoa1712231.

99. *Sarafidis P.A., Khosla N., Bakris G.L.* Antihypertensive therapy in the presence of proteinuria. *Am J Kidney Dis.* 2007; 49: 12-26. doi: 10.1053/j.ajkd.2006.10.014.

100. *Lewis E.J., Hunsicker L.G., Bain R.P., Robde R.D.* The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med.* 1993; 329: 1456-1462. doi: 10.1056/NEJM19931113292004.

101. *Maschio G., Alberti D., Locatelli F. et al.* Angiotensin-converting enzyme inhibitors and kidney protection: the AIPRI trial. The ACE Inhibition in Progressive Renal Insufficiency (AIPRI) Study Group. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1999; 33(Suppl 1): S16-S20. doi: 10.1097/00005344-199900001-00004.

102. *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. *J Hypertens.* 2018; 36: 1953-2041. doi: 10.1097/HJH.0000000000001940.

103. *Casas J.P., Chua W., Loukogeorgakis S. et al.* Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2005; 366: 2026-2033. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67814-2.

104. *Fried L.F., Emanuele N., Zhang J.H. et al.* Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med.* 2013; 369: 1892-1903. doi: 10.1056/NEJMoa1303154.

105. *Lesogor A., Cohn J.N., Latini R. et al.* Interaction between baseline and early worsening of renal function and efficacy of renin-angiotensin-aldosterone system blockade in patients with heart failure: insights from the Val-HeFT study. *Eur J Heart Fail.* 2013; 15: 1236-1244. doi: 10.1093/eurjhf/hft089.

106. *Brenner B.M., Cooper M.E., 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: 861-869. doi: 10.1056/NEJMoa011161.

107. *Holtkamp F.A., de Zeeuw D., Thomas M.C. et al.* An acute fall in estimated glomerular filtration rate during treatment with losartan predicts a slower decrease in long-term renal function. *Kidney Int.* 2011; 80: 282-287. doi: 10.1038/ki.2011.79.

108. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic kidney disease in adults: assessment and management. London: NICE; 2014.

109. *Abmed A.K., Kamath N.S., El Kossi M., ElNahas A.M.* The impact of stopping inhibitors of the renin-angiotensin system in patients with advanced chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25: 3977-3982. doi: 10.1093/ndt/gfp511.

110. *Bhandari S., Ives N., Brettell E.A. et al.* Multicentre randomized controlled trial of angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker withdrawal in advanced renal disease: the STOP-ACEi trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2016; 31: 255-261. doi: 10.1093/ndt/gfw166.13.

111. *Hung S.C., Kuo K.L., Peng C.H. et al.* Volume overload correlates with cardiovascular risk factors in patients with chronic

kidney disease. *Kidney Int.* 2014; 85: 703-709.

112. *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: 1575-1583.

113. *Edwards N.C., Steeds R.P., Stewart P.M. et al.* 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: 505-512.

114. *Uzu T., Kimura G.* Diuretics shift circadian rhythm of blood pressure from nondipper to dipper in essential hypertension. *Circulation.* 1999; 100: 1635-1638.

115. *Ecker T., Edelstein C.L., Fick-Brosnaban G.M. et al.* Diuretics versus angiotensin-converting enzyme inhibitors in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Nephrol.* 2001; 21: 98-103.

116. *Currie G., Taylor A.H., Fujita T. et al.* Effect of mineralocorticoid receptor antagonists on proteinuria and progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2016; 17: 127.

117. *Edwards N.C., Ferro C.J., Kirkwood H. et al.* Effect of spironolactone on left ventricular systolic and diastolic function in patients with early stage chronic kidney disease. *Am J Cardiol.* 2010; 106: 1505-1511.

118. *Hayer M.K., Edwards N.C., Slinn G. et al.* A randomized, multicenter, open-label, blinded end point trial comparing the effects of spironolactone to chlorthalidone on left ventricular mass in patients with early-stage chronic kidney disease: Rationale and design of the SPIRO-CKD trial. *Am Heart J.* 2017; 191: 37-46.

119. *Schwenk M.H., Hirsch J.S., Bomback A.S.* Aldosterone blockade in CKD: emphasis on pharmacology. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2015 Mar; 22(2): 123-32. doi:10.1053/j.ackd.2014.08.003.

120. *Appel L.J., Wright J.T., Greene T. et al.* Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2010; 363: 918-929.

121. *Brenner B.M., Cooper M.E., 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: 861-869.

122. *Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L. et al.* Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2008; 359:2417-2428.

123. *Bakris G.L., Weir M.R., Secic M. et al.* Differential effects of calcium antagonist subclasses on markers of nephropathy progression. *Kidney Int.* 2004; 65: 1991-2002.

124. *Gottlieb S.S., McCarter R.J., Vogel R.A.* Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1998; 339: 489-497.

125. *Bangalore S., Messerli F.H., Kostis J.B., Pepine C.J.* Cardiovascular protection using beta-blockers: a critical review of the evidence. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50: 563-572.

126. *Jovanovic D., Jovic D., Mibailovic-Stanojevic N. et al.* Influence of carvedilol on chronic renal failure progression in spontaneously hypertensive rats with adriamycin nephropathy. *Clin Nephrol.* 2005; 63: 446-453.

127. *Salplachta J., Bartosikova L., Necas J.* Effects of carvedilol and BL-443 on kidney of rats with cyclosporine ne-

phropathy. *Gen Physiol Biophys.* 2002; 21: 189-195.

128. *Cice G., Ferrara L., D'Andrea A. et al.* Carvedilol increases two-year survival in dialysis patients with dilated cardiomyopathy: a prospective, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41: 1438-1444.

129. *Foley R.N., Herzog C.A., Collins A.J.* Blood pressure and long-term mortality in United States hemodialysis patients: USRDS Waves 3 and 4 Study. *Kidney Int.* 2002; 62: 1784-1790.

130. *Abbott K.C., Trespalacios F.C., Agodoa L.Y. et al.* beta-Blocker use in long-term dialysis patients: association with hospitalized heart failure and mortality. *Arch Intern Med.* 2004; 164: 2465-2471.

131. *Bakris G.L., Hart P., Ritz E.* Beta blockers in the management of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2006; 70: 1905-1913.

132. *Mori Y., Matsubara H., Nose A. et al.* Safety and availability of doxazosin in treating hypertensive patients with chronic renal failure. *Hypertens Res.* 2001; 24: 359-363.

133. *Erley C.M., Haefele U., Heyne N. et al.* Microalbuminuria in essential hypertension. Reduction by different antihypertensive drugs. *Hypertension.* 1993; 21: 810-815.

134. *Yildiz A., Hursit M., Celik A.V. et al.* Doxazosin, but not amlodipine decreases insulin resistance in patients with chronic renal failure: a prospective, randomized-controlled study. *Clin Nephrol.* 2002; 58: 405-410.

135. Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial Collaborative Research Group Diuretic versus alpha-blocker as first-step antihypertensive therapy: final results from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) *Hypertension.* 2003; 42: 239-246.

136. *Hermida R.C., Ayala D.E., Mojon A., Fernandez J.R.* Bedtime dosing of antihypertensive medications reduces cardiovascular risk in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2011; 22: 2313-2321.

137. *Muntner P., Judd S.E., Krousel-Wood M. et al.* Low medication adherence and hypertension control among adults with CKD: data from the REGARDS (Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke) Study. *Am J Kidney Dis.* 2010; 56: 447-457.

138. *Magacho E.J., Ribeiro L.C., Chaoubab A., Bastos M.G.* Adherence to drug therapy in kidney disease. *Braz J Med Biol Res.* 2011; 44: 258-262.

139. *Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E. et al.* Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med.* 2008; 358: 1887-98.

140. *Kitbas P.A., Supiano M.A.* Hypertension and chronic kidney disease in the elderly. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2010; 17: 341-7.

141. *Dhaun N., Macintyre I.M., Melville V. et al.* Blood pressure-independent reduction in proteinuria and arterial stiffness after acute endothelin-a receptor antagonism in chronic kidney disease. *Hypertension.* 2009; 54: 113-9.

142. *Komers R., Gipson D.S., Nelson P. et al.* Efficacy and safety of sparsentan compared with irbesartan in patients with primary focal segmental glomerulosclerosis: randomized, controlled trial design (DUET). *Kidney Int Rep.* 2017; 2: 654-64.

143. *Parving H.H., Persson F., Lewis J.B. et al.* Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2008; 358: 2433-46.

144. *Townsend R.R., Mahfoud F., Kandzari D.E. et al.* Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet.* 2017; 390: 2160-70.

145. *Kramer H. J., Townsend R. R., Griffin K. et al.* KDOQI US Commentary on the 2017 ACC/AHA Hypertension Guideline *Am J Kidney Dis.* 2019 Apr; 73(4): 437-458. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.01.007

Дата получения статьи: 12.02.2020

Дата принятия к печати: 15.04.2020

Submitted: 12.02.2020

Accepted: 15.04.2020