Приложение 1

**Нефропротекция у пациента с сахарным диабетом и артериальной гипертензией: фокус на ирбесартан**

**Королева А.А.1, Журавков Ю.Л.2**

*1Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск*

*2Белорусский государственный медицинский университет, Минск*

# Koroleva А.А.1, Zhuravkov Y.L.2

*1Belarusian Medical Academy for Post-Graduate Education, Minsk*

*2Belarusian State Medical University, Minsk*

# The nephroprotection in a patient with diabetes mellitus and arterial hypertension: focus on irbesartan

ердечно-сосудистые заболевания – основная причина смертности во всем мире, которая, по данным

С

Всемирной организации здравоохра- нения, ежегодно приводит к гибели 17,5 млн человек. Когда мы говорим о коморбидном пациенте высокого сер- дечно-сосудистого риска, то часто им является человек с сахарным диабетом и артериальной гипертензией. Как для пациентов с артериальной гипертензией, так и для лиц с сахарным диабетом почки являются органом-мишенью. Около 85% пациентов с сахарным диабетом имеют повышенное артериальное давление, то есть почки получают «двойной удар» [1]. Впервые концепция сердечно-со- судистого континуума была предложена

V. Dzau и E. Braunwald в 1991 году, а сегодня является общепризнанной. На- чинается она с таких факторов риска, как гипертензия, сахарный диабет, ожирение и дислипидемия. Часто пациенты не уде- ляют им должного внимания, говоря о хорошем самочувствии. Но в конечном итоге эти факторы риска приводят к эндотелиальной дисфункции, прогрес- сирующему развитию атеросклероза, развитию коронарного атеротромбоза или гипертрофии миокарда левого желудочка, как следствие, к ремодели- рованию сердечной мышцы, сердечной недостаточности и смерти. Мы понима- ем, что параллельно идут две «дороги»: с одной стороны, развивается ишеми- ческая болезнь сердца с присущими

ей формами и осложнениями, с другой стороны – изменение почечной гемоди- намики приводит к развитию клубочковой гипертензии, появлению альбуминурии и снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ). По сути, факторы риска развития сердечно-сосудистого и почечного континуумов схожи.

Одну из ведущих ролей вэтом процессе играет ангиотензин II. Это ключевой гормон ренин-ангиотензин-альдостероновой систе- мы (РААС), способствует вазоконстрикции, гипертрофии, фиброзу и ремоделирова- нию артериальных сосудов и миокарда, развитию эндотелиальной дисфункции, атеросклероза и других нарушений.

Сахарный диабет и артериальная гипертензия являются основными причи- нами возникновения нефропатии и хро- нической болезни почек: гиперактивация РААС приводит к повышению давления в клубочках и снижению СКФ. Это со- провождается развитием оксидативного и механического стресса, повреждением мезангиальных клеток и, в конечном ито- ге, развитием протеинурии. Хроническое воспаление, которому способствуют по- вышение клеточной адгезии, секреции фактора некроза опухоли и апоптоз клеток, приводит к развитию гломеру- лосклероза и тубулоинтерстициального фиброза, гибели нефронов и развитию хронической болезни почек (ХБП). Гибель нефронов, в свою очередь, приводит к повышению нагрузки на неповреж- денные нефроны, замыкая «порочный

круг». При сахарном диабете, кроме этого механизма, происходит гликози- лирование белков базальной мембраны, повреждение эндотелия, пролиферация гладкомышечных клеток и мезангия и прямая глюкозотоксичность на структуры клубочка. Есть различия и по нарушению микрогемодинамики в клубочке. При артериальной гипертензии при актива- ции почечной РААС характерен спазм выносящей артериолы, а для сахарного диабета – паралитическое расширение артериолы приносящей.

С другой стороны, повышение ак- тивности ангиотензина II приводит к гиперальдостеронизму и, как следствие, к избыточной продукции фибробластами коллагена, в том числе и в клубочках почек. Эти клубочки обречены – там будет соединительная ткань. Вместо погибшего клубочка новый не вырастет, и кровь, которая должна была прийти в этот клубочек, попадет в рядом рас- положенные клубочки, создавая там гиперфильтрацию и приводя к быстрой смерти этих клубочков и снижению СКФ. Ангиотензин II активирует симпати- ческую нервную систему, которая ока- зывает взаимное влияние. В результате это приводит не только к тахикардии, но и нарушению почечного кровотока и

прогрессированию ХБП.

Почему подробно останавливаемся на этом? Уже около 15 лет известно, что ХБП является независимым фактором увеличения риска смерти как от всех при-

**Вопросы аттестации и повышения квалификации**

чин, так и от болезней сердечно-сосуди- стой системы [2]. Сегодня установлено, что риск возникновения сердечно-со- судистых осложнений резко возрастает по сравнению с общепопуляционным уровнем уже на стадии умеренного сни- жения функции почек, приводя к тому, что большинство пациентов не доживает до диализа, погибая на более ранних ста- диях. Особая опасность развития ХБП, так же, как и других известных «тихих убийц» – артериальной гипертензии и сахарного диабета, – состоит в том, что длительное время пациенты чувствуют себя хорошо и не обращают внимания на эту проблему. Наша задача: как можно раньше выявить пациента с ХБП и вмешаться в патологический процесс. Как заметить эти изменения? Самым главным изменением, который увидит, вернее должен увидеть врач, анализируя работу почек пациента, – это снижение СКФ.

Термин «хроническая болезнь почек»

был предложен в 2002 году National Kidney Foundation (США) для раннего вы- явления почечной дисфункции с целью адекватного лечения и профилактики развития тяжелых осложнений. Необхо- димость раннего выявления поражения почек при сердечно-сосудистой пато- логии и сахарном диабете для оценки риска, определения стратегии и тактики ведения пациентов способствовало

появлению таких понятий, как «кардио- ренальный синдром» (КРС) (P. Ledoux, 1951), «кардиоренальный анемический синдром» (D.S. Silverberg, 2003) и «кар- диоренальный континуум» (V.J. Dzau и соавт., 2005).

ХБП (KDIGO, 2012) – это продолжа- ющиеся в течение 3 месяцев и более значимые для здоровья нарушения анатомической структуры или функции почек (табл. 1).

Прогрессирование ХБП опреде- ляется на основании величины СКФ (стадия С) и уровня альбуминурии (стадия А). Уровень СКФ определяется (рСКФ) на основании концентрации креатинина или цистатина С в сыворотке (табл. 2).

Уровень альбуминурии определяется на основании соотношения альбумин/креа- тинин в разовой порции мочи или суточной экскреции альбумина с мочой (табл. 3).

Оценивая уровень альбуминурии, помним о параллелизме между пора- жением почек и сосудов. По наличию и выраженности альбуминурии можем говорить не только о почечном, но и о сердечно-сосудистом прогнозе. Более того, снижая альбуминурию, мы можем улучшить не только почечный, но и сер- дечно-сосудистый прогноз [3]. Влияние антигипертензивных лекарственных средств (ЛС) на протеинурию зависит от класса препарата. При контроле

артериальной гипертензии ингибиторы РААС более эффективны, чем другие ЛС независимо от причины возник- новения ХБП, при этом они не только уменьшают протеинурию и замедляют прогрессирование нефропатии, но и индуцируют регресс поражения почек [4]. Этот эффект обусловлен как собственно антигипертензивным действием и сниже- нием внутриклубочковой гипертензии ингибиторов АПФ и сартанов, так и блокированием органоповреждающего действия ангиотензина II, то есть допол- нительным влиянием на неблагоприятные патофизиологические механизмы на тканевом уровне*.* Преимущества инги- биторов РААС над другими группами ЛС продемонстрированы даже у пациентов без артериальной гипертензии и при диабетической нефропатии [4].

Снижение экскреции белка, ин-

дуцированное ингибиторами РААС, может ассоциироваться с уменьшением сывороточных уровней липидов, что снижает как риск развития системного атеросклероза, так и прогрессирования нефропатии [5].

Но используя ингибиторы ангиотен- зинпревращающего фермента (АПФ) и сартаны у пациентов с ХБП, мы должны помнить и возможном развитии гипер- калиемии. Риск низкий при СКФ более 40 мл/мин/1,73 м2 и изначально низко- нормальном уровне калия или при по-

|  |
| --- |
| Таблица 1 **Критерии диагностики ХБП** |
| КФ <60 мл/мин/1,73 м2 (категории С3а–С5) | оценка (рСКФ [мл/мин/1,73 м2]), используя формулы, основанные на концентрации креатинина (Skreat):**1) формула CKD-EPI*** женщина европеоидной расы:

рСКФ = 144  [Skreat/0,7]а  0,993возраста = –0,329 для Skreat 0,7 мг/дл или a = –1,209 для Skreat >0,7 мг/дл* мужчина европеоидной расы:

рСКФ = 141  [Skreat/0,9]а  0,993возрастa = –0,411 для Skreat 0,9 мг/дл или a = –1,209 для Skreat >0,9 мг/дл**2) сокращенная формула MDRD**рСКФ = 186  [Skreat]–1,154  [возраст]–0,203  [0,742 для женского пола]  [1,21 для негроидной расы] |
| Альбуминурия | – потеря с мочой 30 мг/сут или индекс альбумин/креатинин 30 мг/г |
| Изменения в осадке мочи | * изолированная микрогематурия с измененными эритроцитами
* эритроцитарные, лейкоцитарные, жировые, зернистые цилиндры или эпителиальные клетки
 |
| Нарушение функции почечных канальцев | почечные тубулярные ацидозы, почечный несахарный диабет, потеря почками калия или магния, синдром Фанкони, цистинурия, протеинурия за исключением альбуминурии |
| Структурные нарушения, выявляемыепри визуализационных исследованиях | поликистоз почек, дисплазия почек, гидронефроз как следствие препятствия оттоку мочи, рубцевание почечной коры вследствие инфарктов, пиелонефритаили пузырно-мочеточникового рефлюкса, опухоли почек или инфильтративные заболевания, стеноз почечной артерии, малые почки с повышенной эхогенностью (распространеннаяУЗИ-картина прогрессирующей ХБП при многих паренхиматозных заболеваниях) |
| Известные гистопатологиче- скиеизменения (биопсия почки) или обоснованное подозрение на них | * гломерулопатии (ГН, сахарный диабет, аутоиммунные заболевания, амилоидоз, системная инфекция, лекарственные средства, новообразования)
* сосудистые заболевания (атеросклероз, артериальная гипертензия, анемия, васкулит, тромботическая микроангиопа- тия, холестериновая эмболия)
* тубулоинтерстициальные заболевания (ИМП, нефролитиаз, непроходимость мочевыводящих путей, саркоидоз, токсич- ность ЛС, токсины, поступающие из окружающей среды)
* болезни, сопровождающиеся кистозом, а также врожденные заболевания (болезнь Альпорта, болезнь Фабри)
 |
| Состояние после трансплантации почки | в большинстве случаев при биопсии трансплантированной почки обнаруживаются патологические изменения, даже если СКФ >60 мл/мин/1,73 м2 и отсутствует альбуминурия |

П р и м е ч а н и е : СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ГН – гломерулонефрит, ХБП – хроническая болезнь почек, ИМП – инфекция мочевыводящих путей.

 н

стоянном приеме низких доз диуретиков [6]. Они также могут резко снижать СКФ у пациентов с гиповолемией.

Впервые ренопротективные свойства блокаторов РААС стали предметом серьезного научного обсуждения после появления результатов исследования EUCLID (1997), в котором было выявлено уменьшение экскреции альбумина с мо- чой под действием лизиноприла. В по- следующем этот эффект был доказан и у других блокаторов РААС. При приеме ингибиторов АПФ у пациентов с недиабе- тической или диабетической ХБП проис- ходит обычно снижение экскреции белка примерно на 30–35% [7]. Протективный эффект ингибиторов АПФ наиболее выражен у пациентов, находящихся на диете с низким содержанием соли или получающих диуретики, поскольку относительная гиповолемия приводит к большей зависимости клубочковой микроциркуляции от ангиотензина II [8]. Сегодня остается дискутабельным вопрос: дозы для контроля артери- альной гипертензии и уменьшения экскреции белка одинаковы или нет? В большинстве исследований дозы должны быть выше, поэтому их важно титровать всегда до максимально переносимой.

Сартаны не уступают ингибиторам

АПФ по нефропротективному эффекту у пациентов как с недиабетической, так и с диабетической нефропатией. По результатам мета-анализа, проведенного в 2008 году из 49 рандомизированных исследований, снижение протеинурии через 5–12 месяцев было сходным у сартанов с ингибиторами АПФ (отно- шение рисков 1,08, 95% ДИ 0,96–1,22) [8]. Ренопротекторный эффект сартанов лучше всего продемонстрирован у па- циентов с диабетической нефропатией. Вероятно, они оказывают сходное рено- протективное действие с ингибиторами АПФ и при недиабетической ХБП, но данные рандомизированных клинических исследований немногочисленны [9].

В чем же отличия этих групп? При применении ингибиторов АПФ, несмотря на блокирование образования ангиотен- зина II, с течением времени уровень этого пептида может вернуться к прежнему уровню из-за альтернативного пути его образования с помощью других фермен- тов (химаза, трипсин), катализирующих превращение ангиотензина I в ангио- тензин II. Сартаны же предотвращают негативные эффекты ангиотензина II, опосредуемые через АТ-1 рецепторы сосудов и надпочечников, независимо от пути его образования. Им все равно, откуда пришел ангиотензин II: его син- тезировали химазы или ангиотензин- превращающий фермент на рецептор, который воспринимает, – ангиотензин II заблокирован надежно. Эти лекарства взаимодействуют с пресинаптическими

рецепторами норадренергиче- ских нейронов, препятствуя вы- свобождению норадреналина в синаптическую щель. Сарта- ны не оказывают прямого вли- яния на синтез брадикинина, но они способны увеличивать высвобождение и подавлять разрушение оксида азота. В результате развивается системная вазодилатация, снижение периферического сопротивления сосудов, на- трийурез и диурез. Разработ- ка и создание сартанов позво- лило преодолеть некоторые недостатки ингибиторов АПФ (сухой кашель).

Если мы посмотрим на портрет сегодняшнего ги- пертоника, то это чаще всего пациент с метаболическими нарушениями, сахарным диа- бетом 2-го типа. Поэтому при выборе антигипертензивного препарата мы предъявляем сегодня более жесткие тре- бования, так как он должен не только хорошо контролиро- вать гипертензию, но и благо- приятно влиять на углеводный

|  |
| --- |
| Таблица 2 **Категории СКФ ХБП по KDIGO (2012)** |
| **Катего- рия СКФ** | **СКФ** | **Описательное название** |
| С1 | 90 | нормальная или повышенная СКФ |
| С2 | 60–89 | незначительное снижение СКФ |
| С3a | 45–59 | снижение СКФ между незначительными умеренным |
| С3b | 30–44 | снижение СКФ между умеренными тяжелым |
| С4 | 15–29 | тяжелое снижение СКФ |
| С5 | <15 | терминальная почечная недостаточность |

|  |
| --- |
| Таблица 3 **Категории альбуминурии****при ХБП по KDIGO (2012)** |
| A1 | <30 | <30 |
| A2 | 30–300 | 30–300 |
| A3 | >300 | >300 |

и липидный обмен. Согласно данным ис- следований, некоторые представители сартанов обладают особыми свойства- ми, что дает им преимущества у паци- ентов с метаболическими нарушениями. Плейтропными эффектами сартанов объясняют благоприятное влияние на функцию эндотелия, концентрацию мочевой кислоты, антиагрегантный и антиоксидантный эффекты, повыше- ние чувствительности к инсулину. Но метаболические эффекты присущи не всем представителям этого класса в одинаковой степени. Среди сартанов в этом отношении выгодно отличается ирбесартан.

Обращают на себя внимание резуль- таты научной программы PRIME (PRogram for Irbesartan Mortality and Morbidity Evaluations, в рамках которой было про- ведено два клинических исследования IRMA-2 и IDNT.

Целью работы было выявление не- фропротективных эффектов ирбесарта- на у пациентов с сахарным диабетом и артериальной гипертензией на ранней (IRMA-2) и поздней (IDNT) стадиях диа- бетической нефропатии.

В многоцентровом рандомизи- рованном двойном слепом плаце- бо-контролируемом исследовании IRMA-2 длительностью 2 года приняли участие 590 пациентов с артериаль- ной гипертензией, сахарным диабе- том 2-го типа и микроальбуминурией. Исследование IRMA-2 позволило доказать, что нефропротективный эф- фект ирбесартана проявляется и на

ранних стадиях нефропатии и является дозозависимым. Частота развития не- фропатии в группе плацебо (стандартная антигипертензивная терапия) составила 14,9%, ирбесартана в дозе 300 и 150 мг/ сут – 5,2% и 9,7% соответственно. При этом следует отметить снижение относи- тельного риска развития протеинурии на 39% на фоне ирбесартана в дозе 150 мг и на 70% – на фоне дозы 300 мг. Эффект не зависел от степени снижения дав- ления, что позволяет полагать наличие дополнительного нефропротективного эффекта ирбесартана [10]. На основании результатов IRMA-2 было рассчитано, что лечение 10 пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа и микроальбуминурией ирбе- сартаном 300 мг на протяжении 2 лет предохранит 1 пациента от развития явной диабетической нефропатии в те- чение 2 лет.

В рандомизированном двойном

слепом плацебо-контролируемом ис- следовании IDNT с участием 1715 паци- ентов анализировалась эффективность ирбесартана в сравнении с амлодипином и плацебо у пациентов с сахарным диа- бетом 2-го типа и более тяжелой стадией ХБП (протеинурия >900 мг/дл), то есть оценивалось влияние препарата на про- грессирование нефропатии. Средняя доза ирбесартана составила 269 мг, амлодипина – 9,1 мг.

*Полученные результаты*

Снижение АД в группе ирбесар- тана и амлодипина было сопостави- мым (среднее артериальное давление

140/77 мм рт. ст. и 141/77 мм рт. ст. соответственно).

Значимых различий по риску раз- вития сердечно-сосудистых событий тоже не было.

Ирбесартан снижал риск удвоения уровня креатинина в сыворотке крови на 33% по сравнению с плацебо и на 37% по сравнению с амлодипином.

Ирбесартан уменьшал риск прогрес- сирования поражения почек или смерти по сравнению с амлодипином (на 23%) и плацебо (на 20%).

Таким образом, в исследовании IDNT подтверждено, что ирбесартан благопри- ятно влияет на функцию почек при уже выраженной нефропатии. На основании результатов IDNT лечение 15 гипертен- зивных пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и протеинурией (900 мг/сут) ирбесартаном на протяжении 3 лет предохранит 1 пациента от развития первичной конечной точки (удвоения креатинина сыворотки, терминальной ХПН или смерти от всех причин) в тече- ние 3 лет [11].

Ирбесартан может действовать как частичный агонист внутриклеточных

-рецепторов, активируемых пролифера- тором пероксисом (PPAR), участвующих в регуляции углеводного и липидного обменов [12].

Эффекты стимуляции PPAR- рецепторов многочисленны и разно- образны. Наиболее изученным явля- ется повышение чувствительности к инсулину, которое важно при лечении пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Предполагают также, что вместе с другими подтипами PPAR-рецепторов они участвуют в регуляции экспрессии молекул клеточной адгезии на мембране эндотелиоцитов, влияя на способность к тромбообразованию и формированию клеточного воспалительного ответа в стенке сосуда. Продукция провоспа- лительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли , интерлейкин-6, ре- гулируется по принципу обратной связи PPAR-рецепторами. Помимо этого, активация PPAR-рецепторов способна модулировать процессы оксидативного стресса. Еще одно известное свойство стимуляции PPAR-рецепторов – способ- ность снижать концентрацию матриксных металлопротеиназ макрофагов – ком- понентов, ответственных за дестабили- зацию атеросклеротической бляшки, а также образование и накопление конеч- ных продуктов гликирования. Сродство ирбесартана к этим структурам пример- но в 10–30 раз сильнее, чем у других сартанов, что и дает ему преимущество у пациентов с метаболическими нару- шениями [12].

Ирбесартан продемонстрировал вы- сокую органопротективную активность в отношении сердечно-сосудистой систе- мы. В исследовании SILVHIA (Irbesartan

Left Ventricular Hypertrophy Investigation Versus Atenolol) назначение ирбесартана в течение 48 недель приводило к до- стоверно значимому снижению индекса массы миокарда левого желудочка у 16% пациентов (в группе атенолола всего 9%) [13].

Все мы полюбили сартаны за хо- рошую переносимость, что приводит к повышению комплаентности. В много- численных рандомизированных кли- нических исследованиях сартанов показано практически отсутствие нежелательных реакций при их при- менении, даже в максимальных дозах сравнимое с плацебо. Среди всех антигипертензивных ЛС выгодно выде- ляется ирбесартан. В исследовании ICE оценивалась приверженность пациен- тов лечению артериальной гипертензии в течение года. Представители различ- ных классов антигипертензивных ЛС назначались в виде монотерапии. Че- рез год оценивалась доля пациентов, оставшихся на начальной терапии. Как видно, наибольшая комплаентность (60,8%) была в группе ирбесартана [8].

Ирбесартан отличается и по своим

фармакологическим свойствам. При приеме внутрь он быстро и полностью абсорбируется из желудочно-кишечно- го тракта, биодоступность 60–80% – самая высокая из сартанов. Скорость всасывания не зависит от приема пищи (только у ирбесартана и телмисартана). Для него характерно постепенное на- чало действия и, как следствие, отсут- ствие эффекта первой дозы, который часто наблюдается при использовании других гипотензивных средств. После однократного приема максимальный эффект развивается через 3–6 ч и со- храняется на протяжении 24 ч, поэтому однократное применение ирбесартана защищает от сосудистых катастроф в ночное время и ранние утренние часы. Это важно для пациентов с са- харным диабетом, так как для них характерно преимущественно высокие цифры артериального давления в ноч- ное время. Максимальный эффект при постоянном применении достигается через 4–6 недель без развития толе- рантности. В отличие от ряда препара- тов этой группы (лозартан, валсартан, кандесартан) ирбесартан – липофиль- ный препарат, что реализуется в боль- шом объеме распределения в тканях (53–93 л), соответственно, высокой тканевой активности. Препарат ме- таболизируется, главным образом, в печени. Биотрансформация ирбе- сартана происходит путем окисления и конъюгирования с глюкуроновой кислотой. Окисление происходит при участии изофермента СYР2С9, крайне незначительно СYР3А4, не индуцируя и не ингибируя его. У него отсутствуют межлекарственные взаимодействия

в отличие от ряда сартанов (лозартан и телмисартан). Метаболиты выводят- ся на 20% с мочой, остальное – кишеч- ником. Не требуется коррекции дозы ирбесартана как при заболеваниях печени (в отличие от валсартана, ло- зартана, кандесартана и телмисарта- на), так и при ХБП (в отличие от эпро- сартана и кандесартана). Препарат не элиминируется при гемодиализе. Также не требуется коррекции дозы у пожилых. Ирбесартан назначается в дозировке 150–300 мг 1 раз в сутки, независимо от приема пищи.

На фармацевтическом рынке Республики Беларусь присутствует препарат «Ирбесартан» 75 мг, 150 мг и 300 мг №30, освоенный в 2020 году ОАО «Борисовский завод медицинских препаратов». Учитывая доказанные ор- ганопротективные свойства, ирбесартан входит в Клинические протоколы лечения артериальной гипертензии, инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии, нефрологических заболеваний. В офи- циальных инструкциях по применению в нашей стране только ирбесартан, лозартан и телмисартан имеют показа- ния «сахарный диабет 2-го типа». Таким образом, ирбесартан – препарат выбора у пациентов с артериальной гипертензи- ей и сахарным диабетом 2-го типа.

**Л И Т Е Р А Т У Р А**

1. Артериальная гипертензия и сахарный диабет: современное состояние проблемы. Учебно-метод пособие / Т.В. Мохорт. – Минск, 2007. – 40 с.
2. Tonelli M., Wiebe N., Culleton B., et al. // Am. Soc. Nephrol. – 2006. – Vol.17. – P.2034–2047.
3. Ibsen H., et al. // Journal of Nephrology. – 2008. – Vol.21, N4. – P.566–569.
4. Sarafidis P.A., Khosla N., Bakris G.L. // Am. J. Kidney Dis. – 2007. – Vol.49. – P.12.
5. Fogo A.B. // Nephrol. Dial. Transplant. – 2006. – Vol.21. – P.281.
6. Weinberg J.M., Appel L.J., Bakris G., et al. // Arch Intern. Med. – 2009. – Vol.169. – P.1587.
7. Kunz R., Friedrich C., Wolbers M., Mann J.F. // Ann. Intern. Med. – 2008. – Vol.148. – P.30.
8. Gansevoort R.T., Sluiter W.J., Hemmelder M.H., et al. // Nephrol. Dial. Transplant. – 1995. – Vol.10. – P.1963.
9. Hilgers K.F., Mann J.F. // J. Am. Soc. Nephrol. – 2002. – Vol.13. – P.1100.
10. Parving H.H., Lehnert H., Bröchner-Mortensen J., et al. // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol.345, N12. – P.870–878.
11. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Clarke W.R., et al. // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol.345, N12. – P.851–860.
12. Kintscher U., Bramlage P., Paar W., Thoenes M., Unger T. // Cardiovasc. Diabetol. – 2007. – Vol.6. – P.12.
13. Mörtsell D., Malmqvist K., Held C., Kahan T. // J. Intern. Med. – 2007. – Vol.261, N5. – P.472–479.
14. Hasford J., Mimran A., Simons W.R. // J. Hum. Hypertens. – 2002. – Vol.16, N8. – P.569–575.

*Поступила 06.04.2020 г.*