

UDK 616.12-008.331.1  
616.61-036.1-06  
COBISS.SR-ID 78654473

## NOVI PRISTUP SAGLEDAVANJU HIPERTENZIJE U HRONIČNOJ BUBREŽNOJ BOLESTI KROZ PRIZMU POSLEDNJEG KDIGO VODIČA 2021

*Biserka Tirmenštajn Janković (1), Dušan Bastać (2)*

(1) ODELJENJE NEFROLOGIJE I HEMODIJALIZE, ZDRAVSTVENI CENTAR „ZAJEČAR“, ZAJEČAR, RASADNIČKA BB, 19000 ZAJEČAR; (2) PRIVATNA INTERNISTIČKA ORDINACIJA „DR BASTAĆ“, ZAJEČAR, KOSANČIČEV VENAC BR. 16, 19000 ZAJEČAR

**Sažetak:** Hipertenzija udružena sa hroničnom bubrežnom bolešću (HBB) praćena je visokim rizikom kardiovaskularnih bolesti (KVB) koje su najčešći uzrok morbiditeta i mortaliteta kod bolesnika sa HBB. Kontrola hipertenzije je važna prevashodno zbog smanjenja rizika od KVB i ukupnog mortaliteta kod bolesnika sa HBB. Nove KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) smernice za dijagnostiku i terapiju krvnog pritiska (KP) u HBB publikovane su 2021. godine i predstavljaju ažuriranu varijantu originalnih smernica iz 2012. godine. One obuhvataju sve teme sadržane u originalnom uputstvu, kao što su optimalni ciljevi krvnog pritiska, intervencije u načinu života, izbor antihipertenzivnih lekova i specifično lečenje kod bolesnika sa transplantiranim bubregom i dece. Neki aspekti opšteg i kardiovaskularnog zdravlja, kao što su kontrola lipida i pušenje su isključeni. Pored toga, ove smernice uvode poglavlje posvećeno pravilnom merenju KP, pošto su sva velika randomizovana ispitivanja na osnovu kojih su izvedeni dokazi i preporuke iz ovog vodiča koristila standardizovane protokole pripreme i merenja KP kojih su se pridržavali bolesnici i kliničari. Ključna preporuka KDIGO smernica odnosi se na ciljni sistolni krvni pritisak niži od 120 mmHg kod većine odraslih osoba sa HBB, pod uslovom da se koristi metoda standardizovanog merenja KP u ordinaciji. Uprkos datim preporukama za sniženje ciljnog KP, nedovoljna količina dokaza, naročito kod bolesnika sa dijabetesom i uznapredovalom HBB, sugerise neophodnost individualizacije ciljeva u skladu sa karakteristikama, tolerancijom i preferencijama svakog bolesnika. Potrebne su veće randomizovane kontrolisane studije koje bi ispitivale efekte ciljnih vrednosti KP na glavne neželjene događaje i mortalitet kod bolesnika sa HBB, a posebno u subpopulacijama koje nisu bile adekvatno zastupljene u prethodnim ispitivanjima.

**Ključne reči:** hronična bubrežna bolest, hipertenzija, KDIGO, merenje krvnog pritiska, ciljni krvni pritisak, način života, fizička aktivnost, antihipertenzivni lekovi.

### UVOD

Visok krvni pritisak (KP) je vodeći korektibilni faktor rizika za hronične bolesti u svetu [1]. Visok KP nije samo važan faktor rizika za hroničnu bubrežnu bolest (HBB) [2], već je i važan komorbiditet koji se javlja sa prevalencom od 86% u populaciji bolesnika sa HBB koji se ne leče dijalizom [3]. Kombinacija HBB i hipertenzije (HTA) dovodi do visokog rizika od kardiovaskularnih bolesti (KVB), koje su najčešći uzrok morbiditeta i mortaliteta kod bolesnika sa

HBB [4]. Nekoliko kliničkih studija i meta-analiza pokazalo je da agresivan tretman HTA kod bolesnika sa i bez HBB snižava rizik od KVB, kao i svih uzroka mortaliteta, mada protektivni efekti sniženja KP na bubrežnu funkciju ostaju kontraverzni [5,6]. Iz tih razloga do sada je objavljeno više različitih vodiča/smernica za lečenje hipertenzije u HBB, od kojih je nekoliko poslednjih navedeno u tabeli 1.

Tabela 1. Komparacija nekoliko najnovijih vodiča za hipertenziju

	KDIGO <sup>15</sup>	ACC/AHA <sup>15</sup>	ECC/ESH <sup>16</sup>	ISH <sup>63</sup>
<b>Godina</b>	2021	2017	2018	2020
<b>Specifična populacija</b>	HBB	NP	NP	NP
<b>Unos Na dijetom</b>	<2 g/dan	<1.5 g/dan	<2 g/dan	Redukovati unos
<b>Fizička aktivnost</b>	Fizička aktivnost umerenog intenziteta $\geq 150$ min/nedeljno, ili do nivoa kompatibilnog sa KV i fizičkom tolerancijom	Aerobne vežbe ili vežbe otpora 90-150 min/nedeljno; izometrijska vežba otpora 3 puta/nedeljno tokom 8-10 nedelja	Aerobna vežba umerenog intenziteta $\geq 30$ min 5-7 dana/nedeljno; vežbe otpora 2-3 dana/nedeljno	Aerobna vežba umerenog intenziteta po 30 min 5-7 dana nedeljno ili intervalni trening visokog intenziteta; vežbe otpora/snage 2-3 dana/nedeljno
<b>Standardizovano merenje KP</b>	Da	Da	Da	Da
<b>KP van ordinacije</b>	Da	Da	Da	Da
<b>SKP ciljevi th</b>	<120 mmHg	< 130 mmHg	<65 g: <140 mmHg (ka 130); $\geq 65$ g: 130-139 mmHg (može biti <130 ako se toleriše; nikad <120)	< 140/90 mmHg (<65 g: <130/80 ali >120/70; $\geq 65$ g: <140/80 u „starijih“)
<b>Ciljni KP (HBB)</b>	<120 mmHg	< 130/80 mmHg	130-139 mHg	<130/80 mmHg (<140/80 u starijih)
<b>Ciljni KP (DM)</b>	SKP <120 mmHg	< 130/80 mmHg	<140 mmHg (ka 130; može biti <130 ako se toleriše; nikad <120)	<130/80 mmHg (<140/80 u starijih)
<b>Ciljni KP (Tx)</b>	SKP <130 mmHg DKP <80 mmHg	< 130/80 mmHg	ND	ND
<b>Ciljni KP (deca)</b>	Sniženje SAP putem AMP na $\leq 50$ th percentila za starost, pol i visinu	NP	ND	ND
<b>Prva linija th (HBB bez proteinurije)</b>	RASI (ACEI ili ARB)	ND	ND	RASI
<b>Prva linija th (HBB sa proteinurijom)</b>	RASI (ACEI ili ARB)	ACEI (ARB ako se ACEI ne toleriše)	Kombinacija RASI sa CCB ili diureticima	RASI
<b>Prva linija th (HBB kod DM)</b>	RASI (ACEI ili ARB)	ACEI ili ARB u prisustvu albuminurije	Kombinacija RASI sa CCB ili diureticima	RASI

Legenda: ACEI, inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima; AMP, ambulantno merenje krvnog pritiska; ARB, blokatori receptora angiotenzina II; CCB, blokatori kalcijumskih kanala; DKP, dijastolni krvni pritisak; DM, diabetes mellitus; HBB, hronična bubrežna bolest; KP, krvni pritisak; KV, kardiovaskularna; ND, nije diskutovano; NP, nije primenjivo; RASI, inhibitori renin-angiotenzin sistema; SAP, srednji arterijski pritisak; SKP, sistolni krvni pritisak; Tx, transplantirani

Originalne KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) smernice kliničke prakse za dijagnozu i terapiju krvnog pritiska u populaciji bolesnika sa HBB koji se ne leče dijalizom objavljene su 2012. godine [7]. Od tada je publikovano više članaka koji izveštavaju o primarnim rezultatima i važnim sekundarnim analizama velikih randomizovanih studija o lečenju hipertenzije u raznim populacijama, uključujući bolesnike sa HBB. Intenzivno snižavanje sistolnog krvnog pritiska (SKP) na vrednosti niže od 120 mmHg u SPRINT studiji (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) smanjilo je rizik od KVB i ukupne smrtnosti u sličnoj meri kod bolesnika sa i bez HBB [5]. Sekundarne kombinovane analize SPRINT i ACCORD-BP (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes-Blood Pressure) studija

pokazale su sličnu redukciju u primarnom kompozitnom ishodu KVB i ukupnoj smrtnosti za SPRINT studiju i ogranak ACCORD-BP studije sa standardnom glikemijskom kontrolom [8]. U studiji VA NEPHRON-D (Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) kombinovana terapija inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACEI) i blokatorima angiotenzinskih receptora (ARB) povećala je rizik od akutnog oštećenja bubrega (AOB) i hiperkalemije, a nije pokazala korist u odnosu na bubrežne i kardiovaskularne ishode [9]. KDIGO je 2017. godine preduzeo višegodišnji proces ažuriranja svojih originalnih smernica, a rezultati ovih i mnogih drugih studija uključeni su u ažurirane smernice objavljene 2021. godine [10].

Revidirane smernice KDIGO 2021 takođe se odnose samo na populaciju bolesnika

sa HBB koji se ne leče ponavljanim dijalizama i obuhvataju teme sadržane u originalnom vodiču, kao što su optimalni ciljevi krvnog pritiska, intervencije u načinu života, izbor antihipertenzivnih lekova i specifično lečenje kod bolesnika sa transplantiranim bubregom i kod dece (tabela 2). Neki aspekti opšteg i kardiovaskularnog zdravlja, kao što su kontrola dislipidemije i pušenja su isključeni. Radna grupa istraživača i kliničara koja je radila na reviziji originalnih smernica identifikovala je dve glavne oblasti koje zaslužuju posebnu pažnju

zbog pojave novih dokaza, a to su merenje vrednosti KP i ciljne vrednosti KP kod bolesnika sa HBB. Ova dva problema su usko povezana, jer ciljni SKP <120 mmHg zavisi od pravilnog pridržavanja standardizovanih protokola pripreme i merenja od strane bolesnika i kliničara. Sa druge strane, glavne primedbe su takođe usmerene na ova 2 fokusa: uočenu nepraktičnost standardizovanih merenja KP u kliničkoj praksi i teškoće u postizanju novih ciljnih vrednosti SKP [10].

Tabela 2. Ključne preporuke iz smernica kliničke prakse KDIGO 2021 za dijagnozu i terapiju krvnog pritiska u hroničnoj bubrežnoj bolesti.

<b>Merenje krvnog pritiska</b>	
✓	Preporučuje se standardizovano merenje KP u ordinaciji umesto rutinskog merenja KP u ordinaciji za dijagnozu i terapiju visokim KP u odraslih
✓	Predlaže se merenje KP van ordinacije sa ambulatornim praćenjem KP (AMP) ili kućnim praćenjem KP (KMP) kao dopuna standardizovanim očitavanjima KP u ordinaciji za dijagnozu i terapiju visokim KP.
<b>Intervencije u načinu života za snižavanje KP kod bolesnika sa HBB koji se ne leče dijalizom</b>	
✓	Predlaže se unos natrijuma <2 g natrijuma dnevno (ili <90 mmol natrijuma dnevno, ili <5g natrijum hlorida dnevno) kod bolesnika s visokim KP i HBB.
✓	Predlaže se savetovanje telesne aktivnosti umerenog intenziteta u kumulativnom trajanju od najmanje 150 minuta nedeljno bolesnicima sa visokim KP i HBB, ili do nivoa koji je kompatibilan sa njihovom kardiovaskularnom i fizičkom tolerancijom.
<b>Lečenje krvnog pritiska kod bolesnika sa HBB, sa ili bez dijabetesa, koji se ne leče dijalizom</b>	
✓	Predlaže se lečenje odraslih osoba sa visokim KP i HBB u cilju postizanja sistolnog krvnog pritiska <120 mmHg, ukoliko se toleriše, koristeći standardizovano merenje KP u ordinaciji.
✓	Preporučuje se započinjanje terapije inhibitorima renin-angiotenzin-sistema (RASI) (inhibitori angiotensin konvertirajućeg enzima [ACEI] ili blokatori receptora angiotenzina II [ARB]) za osobe sa visokim KP, HBB i jako povećanom albuminurijom (G1-G4, A3) bez dijabetesa.
✓	Predlaže se započinjanje terapije RASI (ACEI ili ARB) kod osoba sa visokim KP, HBB i umereno povećanom albuminurijom (G1-G4, A2) bez dijabetesa.
✓	Preporučuje se započinjanje terapije RASI (ACEI ili ARB) kod osoba sa visokim KP, HBB i umereno-do-jako povećanom albuminurijom (G1-G4, A2 i A3) sa dijabetesom.
✓	Preporučuje se izbegavanje bilo koje kombinacije ACEI, ARB i direktnog inhibitora renina (ARI) u terapiji bolesnika sa HBB, sa ili bez dijabetesa.
<b>Lečenje krvnog pritiska kod bolesnika sa transplantiranim bubregom</b>	
✓	Lečiti odrasle bolesnike sa transplantiranim bubregom i visokim KP do postizanja ciljnog KP <130 mmHg sistolnog i <80 mmHg dijastolnog, koristeći standardizovano merenje KP u ordinaciji.
✓	Preporuka je da se dihidropiridinski blokatori kalcijumskih kanala (CCB) ili ARB koriste kao prva linija antihipertenzivnih agenasa kod odraslih osoba sa transplantiranim bubregom.

#### MERENJE KRVNOG PRITISKA

Sfigmomanometrija je prva praktična metoda koju je Riva Rocci uveo u upotrebu 1896. godine za procenu SKP [11]. Očitavanje dijastolnog krvnog pritiska (DKP) postalo je izvodljivo 1905. godine, kada je Korotkov opisao svoju auskultatornu metodu merenja [20]. Ubrzo je zapaženo da KP dramatično varira od jednog očitavanja do drugog, pa je usmerena pažnja na standardizaciju metoda merenja kako bi se izbegle greške u proceni. Međutim, uprkos svim

izdatim smernicama, preporukama i specifičnim pristupima za poboljšanje tačnosti merenja, nedavna meta-analiza je dokumentovala da je prosečni SKP u rutinskoj kliničkoj praksi za skoro 15 mmHg viši nego u istraživačkim studijama [13].

Poglavlje 1 KDIGO vodiča je novi dodatak originalnim smernicama koji rasvetljava važnost preciznog merenja KP kod odraslih. Standardizovani KP se odnosi na merenja dobijena u skladu sa preporučenim pripremama

i mernim tehnikama, bez obzira na vrstu opreme koja se koristi, nasuprot rutinskom merenju KP koje se sprovodi bez ovih priprema. Standardizovano merenje KP je sastavni deo ciljnih vrednosti KP i ciljne vrednosti se ne mogu oslanjati na rutinska merenja, jer su velike randomizovane studije na kojima su zasnovane ciljne vrednosti KP, uključujući SPRINT i ACCORD, dosledno koristile standardizovana merenja [10]. Nadalje, jaki dokazi pokazuju da rutinska i standardizovana merenja KP u ordinaciji ne daju iste vrednosti, a odnosi između ove 2 tehnike su vrlo varijabilni, pa nije moguće koristiti neki faktor korekcije za prevođenje rutinske vrednosti u standardizovanu vrednost KP [14]. KDIGO preporuke za merenje standardizovanog KP su u skladu sa drugim novijim smernicama [15-18], ali ono što čini kritičnu razliku je upravo insistiranje na širokom prihvatanju standardizovanog merenja KP kod bolesnika sa HBB, jer to omogućava primenu nižih ciljnih vrednosti SKP sa dokazanom efikasnošću u kliničkim ispitivanjima.

Ključni elementi za uspešno merenje KP u ordinaciji uključuju pravilnu pripremu bolesnika, korišćenje proverenog uređaja za merenje, ispravne tehnike i prosečnih vrednosti KP iz bar 2 merenja (tabela 3). Bolesnike treba uputiti da isprazne mokraćnu bešiku i izbegavaju pušenje, kofein i fizičku aktivnost najmanje 30 minuta pre merenja KP. Trebalo bi da sede na stolici sa naslonom, udobno naslonjeni leđima i sa stopalima na podu >5 minuta pre očitavanja. Bolesnik i osoba koja vrši merenje bi trebalo da se uzdrže od razgovara tokom perioda odmora i tokom merenja KP. Ruka bolesnika mora biti oslonjena na čvrstu podlogu, a odeća uklonjena sa mesta postavljanja manžetne. Veličina manžetne treba da odgovara obimu ruke bolesnika, a manžetna treba biti postavljena u nivou srca (sredina grudnog koša). Smernice preporučuju 2 ili više očitavanja dobijenih u dva ili više navrata kako bi se dobila najbolja procena KP. Bolesnike treba informisati o njihovim vrednostima KP [10,15-18].

Tabela 3. Kontrolna lista za standardizovano merenje krvnog pritiska u ordinaciji

Ključni koraci	Posebna uputstva
<b>1. Pravilno pripremite pacijenta</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Neka se pacijent opusti, sedeći na stolici sa naslonom (stopala na podu, naslonjen leđima) &gt;5 min.</li> <li>2. Trebalo bi da pacijent izbegava kofein, vežbanje i pušenje najmanje 30 minuta pre merenja.</li> <li>3. Proverite da li je pacijent ispraznio mokraćnu bešiku.</li> <li>4. Ni pacijent, ni osoba koja vrši merenje ne smeju razgovarati tokom odmora ili tokom merenja.</li> <li>5. Skinite svu odeću koja pokriva mesto postavljanja manžetne.</li> <li>6. Merenja učinjena dok pacijent sedi ili leži na stolu za pregled ne ispunjavaju ove kriterijume.</li> </ol>
<b>2. Koristite odgovarajuću tehniku za merenje KP</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Upotrebite uređaj za merenje KP koji je validiran i osigurajte da se uređaj povremeno kalibriše.</li> <li>2. Oslonite ruku pacijenta na podlogu (npr. da odmara na stolu).</li> <li>3. Postavite sredinu manžetne na pacijentovu nadlakticu u nivou desnog atrijuma (sredina grudne kosti).</li> <li>4. Upotrebite ispravnu veličinu manžetne, tako da okružuje 80% obima ruke, i zabeležite ako se koristi veća ili manja veličina manžetne od normalne.</li> <li>5. Za auskultatorna očitavanja mogu se koristiti dijafragma stetoskopa ili zvono.</li> </ol>
<b>3. Preduzmite odgovarajuća merenja potrebna za dijagnozu i lečenje povišenog KP</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Prilikom prve posete zabeležiti KP na obe ruke. Za naredna očitavanja upotrebite ruku koja daje veće očitavanje.</li> <li>2. Odvojite ponovljena merenja za 1-2 min.</li> <li>3. Za auskultatorna određivanja, upotrebite palpatornu procenu obliteracijskog pritiska radijalnog pulsa za procenu SBP. Naduvajte manžetu 20-30 mm Hg iznad ovog nivoa za auskultatorno određivanje nivoa KP.</li> <li>4. Za auskultatorna očitavanja, ispuštajte pritisak u manžetni 2 mm Hg u sekundi i slušajte Korotkovljeve tonove.</li> </ol>
<b>4. Ispravno dokumentujte tačna očitavanja KP</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Zabeležite SKP i DKP. Ako koristite auskultatornu tehniku, zabeležite SKP kao početak prvog Korotkovljevog tona i DKP kao nestanak svih Korotkovljevih tonova, koristeći najbliži paran broj.</li> <li>2. Zabeležite vreme poslednjeg uzimanja leka za KP pre merenja.</li> </ol>
<b>5. Koristite prosek očitavanja</b>	Koristite prosek $\geq 2$ očitavanja dobijena u $\geq 2$ navrata da biste procenili nivo KP pojedinca.
<b>6. Informišite bolesnika o izmerenom KP</b>	Informišite bolesnika o očitavanjima SKP/DKP usmeno i pismeno.

Za standardizovano merenje KP u ordinaciji mogu se koristiti različiti uređaji, jer je naglasak standardizacije na adekvatnoj pripremi bolesnika za merenje KP, a ne na tipu opreme [10]. Međutim, postoji više razloga zbog kojih se oscilometrijski uređaji danas smatraju kliničkim standardom za merenje KP [15,18]: zabrinutost okoline zbog toksičnosti žive, potreba za čestim kalibrisanjem aneroidnih merača, greške prilikom auskultacije i neprikladno brze deflacije manžetne, kao i veća pogodnost i ušteda na troškovima povezana sa korišćenjem oscilometrijskih uređaja [18]. Oscilometrijski uređaji se mogu koristiti za merenje KP kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom [10]. Imajući u vidu da velike randomizovane studije nisu pronašle značajne razlike između standardizovanih vrednosti KP izmerenih pomoću oscilometrijskih i manualnih urađaja, manualni uređaji za merenje KP se takođe smatraju prihvatljivim kada oscilometrijski nisu dostupni [19,20]. Automatizovani uređaji za merenje KP u ordinaciji mogu biti poželjna metoda za standardizovano merenje. Oni mogu povećati verovatnoću pridržavanja preporuka za adekvatnu pripremu jer se mogu programirati da uključe period odmora, a takođe mogu da vrše višestruka merenja KP i izračunavaju prosek. Automatizovani uređaji mogu meriti KP sa ili bez zdravstvenog radnika u prostoriji. Rezultati SPRINT studije pokazali su da automatizovana merenja KP u ordinaciji bez nadzora i uz nadzor rezultiraju sličnim vrednostima KP ukoliko se slede preporuke za precizno merenje [21,22].

Tehnike za merenje KP van ordinacije uključuju kućni monitoring KP (KMP) i 24-časovni ambulatorni monitoring KP (AMP). Kod bolesnika koji ne uzimaju lekove za snižavanje KP, mogu se kategorisati sledeće 4 grupe na osnovu merenja KP u ordinaciji i van nje (slika 1): normotenzija, hipertenzija belog mantila, trajna hipertenzija i maskirana hipertenzija. Kod onih koji uzimaju lekove sa snižavanje KP, mogu se kategorisati slične 4 grupe: efekat belog mantila, trajna kontrolisana hipertenzija, trajna nekontrolisana hipertenzija i maskirana nekontrolisana hipertenzija [10]. Približno 30% bolesnika ima neusklađene vrednosti KP u ordinaciji i van ordinacije [23]. Maskirana nekontrolisana hipertenzija češća je kod osoba sa HBB u poređenju sa osobama bez HBB [24]. Maskirana hipertenzija povezana je sa povećanim rizikom od KVB i bubrežne insuficijencije. Nasuprot tome, hipertenzija belog mantila je udružena sa nižim rizikom za neželjene događaje od maskirane i trajne hipertenzije, iako bolesnici sa nelečenom hipertenzijom belog mantila imaju veći rizik neželjenih događaja nego bolesnici sa kontrolisanim KP u ordinaciji i van nje [25]. Visoka prevalenca hipertenzije belog mantila i maskirane hipertenzije, kao i povećani rizik od neželjenih ishoda zabeležen u opservacionim studijama, rezultirali su preporukom da se AMP i KMP koriste kao dopuna standardizovanim očitavanjima KP u ordinaciji za dijagnozu i terapiju visokim KP [10,15-17].

Slika 1. Obrasci KP zasnovani na merenjima KP van ordinacije kao dopuna standardizovanom merenju KP u ordinaciji

		Ne primaju antihipertenzivnu terapiju		Primaju antihipertenzivnu terapiju	
		Ne	Da	Ne	Da
Hipertenzija bazirana na standardizovanom KP u ordinaciji	Da	Hipertenzija belog mantila	Trajna hipertenzija	Efekat belog mantila	Trajna nekontrolisana hipertenzija
	Ne	Normotenzija	Maskirana hipertenzija	Trajna kontrolisana hipertenzija	Maskirana nekontrolisana hipertenzija
		Hipertenzija bazirana na KP van ordinacije		Hipertenzija bazirana na KP van ordinacije	

KDIGO smernice preporučuju da se početno koristi AMP kao dopuna standardizovanom merenju KP u ordinaciji, dok se KMP dalje koristi za kontinuiranu dijagnozu i terapiju KP. U oblastima gde usluga AMP nije dostupna, može se koristiti KMP umesto AMP kao početna procedura. Merenje KP van ordinacije dodatno opterećuje bolesnike i osoblje klinike. Na primer, AMP zahteva od bolesnika da nosi monitor 24h, uz obavezu posete klinici 2 uzastopna dana radi postavljanja i uklanjanja monitora. Sa druge strane, metoda KMP je dostupnija i može biti posebno važna za dijagnozu i terapiju KP kada je poseta klinici iz nekih razloga nemoguća ili otežana. Kao i kod svih merenja KP, očitavanja u kućnim uslovima moraju se dobiti standardizovanom tehnikom i validiranim uređajem za merenje KP. Bez obzira na date preporuke, radna grupa KDIGO prepoznala je nedostatak randomizovanih kontrolisanih studija koje bi upoređivale efekat AMP/KMP sa dijagnozom i terapijom KP iz ordinacije na ishode KV i bubrežnih bolesti i stoga podržava dalja istraživanja u ovoj oblasti [10].

#### INTERVENCIJE U NAČINU ŽIVOTA

Prema KDIGO smernicama, predloženi unos natrijuma treba biti <2 g dnevno (ili <90 mmol natrijuma dnevno ili <5 g natrijum hlorida dnevno) kod bolesnika sa visokim KP i HBB [10]. Interventne studije u opštoj populaciji pokazuju stepenovanu korist u smanjenju KP i rizika od KVB sa smanjenim unosom natrijuma ishranom [26]. Iako veći deo svetske populacije konzumira više od 2 g natrijuma dnevno, čak i skromno smanjenje unosa natrijuma koje ne dostiže ovaj cilj povezano je sa korisnim efektima na KP i KVB u opštoj populaciji [27]. Međutim, ne postoje velike i dugotrajne randomizovane kontrolisane studije koje procenjuju efekte ograničenja natrijuma u ishrani na kliničke ishode u populaciji bolesnika sa HBB. Nedavna meta-analiza koja je uključila samo studije sa bubrežnim bolesnicima otkrila je da smanjenje soli kod osoba sa HBB značajno smanjuje KP, a ako bi se takav efekat održavao dugoročno rezultirao bi klinički značajnim smanjenjem progresije HBB i KV događaja [28]. Konačno, ACEI i ARB se uobičajeno koriste u populaciji bolesnika sa HBB, a njihova korist za bubrege i KV sistem može se povećati ako ih prati ishrana sa niskim sadržajem natrijuma [29].

S obzirom da podaci o specifičnim ciljevima unosa natrijuma u populaciji bolesnika

sa HBB i visokim KP nisu čvrsto utemeljeni, radna grupa KDIGO usvojila je preporučeni cilj Svetske zdravstvene organizacije za unos natrijuma ishranom u opštoj populaciji [30], koji je u skladu sa preporukama nekoliko nedavno objavljenih vodiča za hipertenziju [16,17], ali i sa smernicama za upravljanje dijabetesom KDIGO 2020 [31]. Radna grupa je, takođe, zabeležila da postoje okolnosti u kojima se preporuke iz opšte populacije ne mogu primeniti na populaciju bubrežnih bolesnika. Upozorenje se odnosi na bolesnike sa HBB i nefropatijom sa gubitkom soli kod kojih smanjenje unosa natrijuma može biti neprikladno. Drugo važno upozorenje se odnosi na dijetetski pristup tretmanu hipertenzije, s obzirom da su dijetete koje se koriste za snižavanje KP obično bogate kalijumom, a zamene za so takođe sadrže kalijum kao primarni katjon. Ovakav pristup bi mogao povećati rizik od hiperkalemije, naročito u odmaklom stadijumu HBB [10].

U sklopu promene životnog stila, bolesnicima sa visokim KP i HBB savetuje se fizička aktivnost umerenog intenziteta u kumulativnom trajanju od najmanje 150 minuta nedeljno, ili do nivoa kompatibilnog sa njihovom kardiovaskularnom i fizičkom tolerancijom. Studije u opštoj populaciji su jasno dokazale korisne efekte fizičke aktivnosti na snižavanje KP, fizičku kondiciju i snagu, gubitak telesne težine i smanjenje rizika od disglukemije i dijabetesa [10]. U populaciji bolesnika sa HBB dokazi su mnogo ograničeniji, ali takođe sugerišu da fizička aktivnost smanjuje KP i telesnu težinu i poboljšava kvalitet života [32,33]. Opservacioni podaci pokazali su doznazavisnu povezanost između većeg nivoa fizičke aktivnosti i nižeg rizika mortaliteta kod bolesnika sa HBB [34]. Sa druge strane, radna grupa KDIGO prepoznala je veću prevalencu komorbiditeta i slabosti u populaciji bolesnika sa HBB koji mogu ograničiti nivo fizičke aktivnosti i povećati rizik neželjenih događaja. Stoga stepen fizičke aktivnosti treba individualizirati u skladu sa kognitivnim i fizičkim stanjem bolesnika, koje se može menjati tokom vremena. Značajna zdravstvena korist se može ostvariti čak i ako nivo fizičke aktivnosti padne ispod predloženih ciljeva [10].

#### CILJNI KRVNI PRITISAK

Kod odraslih osoba sa visokim KP i HBB, KDIGO smernice predlažu ciljni SKP niži od 120 mmHg kada se toleriše, pod uslovom da se

koristi metoda standardizovanog merenja KP u ordinaciji. Ova preporuka se odnosi na bolesnike sa dijabetesom i bez dijabetesa, a ne odnosi se na osobe sa transplantiranim bubregom ili na one koji se leče dijalizom [10].

Za većinu bolesnika sa HBB, posebno za one starije, sa niskim nivom albuminurije ili u početnim stadijumima HBB, rizik od KVB i KV mortaliteta je mnogo veći od rizika progresije ka terminalnom stadijumu HBB [35]. Zato se ova KDIGO preporuka oslanja pretežno na rezultate visokokvalitetne i randomizovane SPRINT studije koja je pokazala korisne efekte na KV ishode i mortalitet u studijskoj kohorti hipertenzivnih osoba randomizovanoj na ciljni SKP <120 mmHg u odnosu na 140 mmHg [5]. U ovoj studiji 90% učesnika na početku je primalo antihipertenzivnu terapiju, a korisni efekti su dokazani i u grupi bolesnika sa HBB [36], kod starijih osoba [37] i kod onih sa predijabetesom [38]. Dve meta-analize takođe su saopšile smanjenje rizika za KV događaje sa intenzivnim sniženjem KP u populaciji osoba sa HBB, bez obzira da li je to smanjenje bilo jednako [39] ili niže od onog u opštoj populaciji [40].

Efekti intenzivnog snižavanja KP na progresiju HBB ka terminalnom stadijumu su manje sigurni. Postoji uobičajena percepcija da je snižavanje KP renoprotektivno, ali tek sekundarne analize nekih ranijih randomizovanih studija pokazale su da intenzivnije snižavanje KP smanjuje stopu progresije HBB kod bolesnika sa većom proteinurijom [41,42]. Međutim, rezultati dve najčešće citirane novije randomizovane studije SPRINT i ACCORD ukazuju da intenzivno sniženje SKP dovodi do malog, ali doslednog sniženja jačine glomerularne filtracije (eGFR, estimated glomerular filtration rate) ubrzo nakon početka u poređenju sa manje intenzivnom kontrolom (što se potencijalno može objasniti hemodinamskim efektima), dok efekti intenzivnog snižavanja SKP na eGFR tokom dužeg vremenskog perioda ostaju neizvesni [36,43].

Originalne KDIGO smernice iz 2012. godine preporučile su intenzivnije snižavanje KP za bolesnike sa albuminurijom od onih bez albuminurije [7]. Sa usvajanjem ciljnog SKP <120 mmHg za sve bolesnike sa HBB u revidiranim smernicama, odvojeni ciljevi za bolesnike sa i bez albuminurije više se nisu smatrali neophodnim. Radna grupa je smatrala da su koristi intenzivne kontrole SKP za KV ishode i preživljavanje nadmašile uočeno povećanje rizika od hiperkalemije, hipokalemije i akutnog oštećenja bubrega [36]. Međutim, dokazi koji podržavaju ciljni SKP <120 mmHg manje su sigurni u nekim subpopulacijama, uključujući bolesnike sa dijabetesom, uznapredovalom HBB (G4 i G5), značajnom proteinurijom (>1 g/dan), početnim SKP od 120-129 mmHg, kod mlađih od 50 godina ili veoma starih (starost > 90 godina), kao i kod onih sa hipertenzijom „belog mantila“ ili teškom hipertenzijom [10], (tabela 4). Na primer, ACCORD studija je proučavala isključivo osobe sa dijabetesom i randomizovala ih na iste ciljne vrednosti SKP kao i SPRINT studija (< 120mmHg, naspram <140 mmHg), ali je isključila one sa nivoom s-kreatinina >132,6 umol/L i one sa proteinurijom >1g/dan. Intenzivna kontrola KP je rezultirala manjim rizikom od moždanog udara, ali bez statistički značajnog smanjenja ukupnih KV događaja. Analize ACCORD studije sugerisu KV korist od ciljnog nižeg SKP u grupi sa standardnom kontrolom glikemije, ali ne i u grupi sa intenzivnom glikemijskom kontrolom [8,43,44]. Međutim, za slično smanjenje SKP postojao je veći rizik od opadanja eGFR kod osoba sa dijabetesom u ACCORD-BP studiji nego kod osoba bez dijabetesa u SPRINT studiji [45]. Stoga, radna grupa KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) komentariše da odnos rizika i koristi od nižeg ciljnog SKP kod bolesnika sa HBB i dijabetesom zahteva dalje proučavanje u randomizovanim kontrolisanim studijama, a za sada u ovoj subpopulaciji smatra razumnijim ciljni SKP <130 mmHg [46].

Tabela 4. Sigurnost dokaza koji podržavaju ciljni SKP &lt;120 mmHg za bolesnike sa HBB

**Sigurniji**

Starost &gt;50 godina

Visoki rizik za kardiovaskularne bolesti

**Manje sigurni**

Starost &lt;50 ili &gt;80 godina

Dijabetes sa HBB

HBB G4 ili G5\*

Proteinurija &gt;1 g/dan

Hipertenzija belog mantila

SKP pre terapije od 120-129 mmHg

Prethodni moždani udar

Vrlo nizak DKP

Policistična bolest bubrega

Teška hipertenzija - SKP >180 mmHg dok ne primaju terapiju ili  $\geq 150$  mmHg

uprkos &gt;4 antihipertenzivna leka

Skraćenice: HBB, hronična bubrežna bolest; DKP, dijastolni krvni pritisak; SKP, sistolni krvni pritisak; \*HBB G4-G5 ukazuje na procenjenju GFR <30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>.

Neizvesnost u vezi sa koristima i rizicima intenzivnog snižavanja SKP u različitim subpopulacijama ne znači da intenzivno snižavanje KP nije opravdano, ali sugerise da bi trebalo uzeti u obzir i potencijalne štetne efekte kada se odlučuje o ciljnom KP svakog pojedinačnog bolesnika. Nedoslednost u preporukama za ciljne vrednosti SKP može doprineti konfuziji lekara: ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Association) smernice predlažu ciljni KP <130/80mmHg za bolesnike sa HBB, što je agresivnije u odnosu na preporuke ESC/ESH (European Society of Cardiology/European Society of Hypertension; SKP 130-139 mmHg) iz 2018. godine i drugačije od NICE preporuka (National Institute of Health and Care Excellence; SKP 120-129 mmHg) [15,16,47]. Ažurirani ESC klinički vodič o prevenciji KVB u kliničkoj praksi iz 2021. preporučuje ciljni SKP za osobe sa HBB <140-130 mmHg (niži SKP je prihvatljiv ako se toleriše) i DKP <80mmHg [48]. U praktičnom radu treba imati u vidu upozorenje da bi preporučeni niži SKP prema KDIGO smernicama bilo potencijalno opasno primeniti na merenja KP dobijena na nestandardizovani način. Takođe je razumno primeniti manje intenzivnu terapiju za snižavanje KP kod osoba sa vrlo ograničenim životnim vekom ili simptomatskom ortostatskom hipotenzijom [10].

**IZBOR ANTIHIPERTENZIVNIH LEKOVA**

Preporuke za izbor antihipertenzivne terapije u HBB zasnivaju se na dokazima da inhibitori renin-angiotenzin sistema (RAS), ACEI i ARB, smanjuju stopu KV događaja i krajnjih bubrežnih ishoda kod bolesnika sa HBB. Jačina dokaza varira od jakih u subpopulaciji bolesnika sa niskom eGFR i jako povećanom albuminurijom do slabih ili odsutnih u subpopulaciji sa normalnom eGFR i bez albuminurije. Mnogim bolesnicima sa HBB će biti potrebna kombinacija 2 ili više antihipertenzivnih lekova, ali ne postoje randomizovana ispitivanja koja upoređuju različite kombinacije lekova u HBB. Stoga se svaki algoritam za antihipertenzivnu terapiju u HBB zasniva na mišljenju stručnjaka, patofiziološkim ili farmakodinamskim razmatranjima, ili ekstrapolaciji nalaza iz opšte populacije [10].

Kod bolesnika sa visokim KP, HBB (G1-G4) i jako povećanom albuminurijom (A3) bez dijabetesa, preporučuje se započinjanje terapije inhibitori renin-angiotenzin sistema (RAS) ACEI ili ARB [10]. Dokazi koji podržavaju ovaj stav zasnivaju se na rezultatima nekoliko placebo kontrolisanih randomizovanih studija koje su potvrdile efekat ove terapije na smanjenje rizika



za neželjene bubrežne ishode i KV događaje [49-51].

Kod bolesnika sa visokim KP, HBB (G1-G4) i umereno povećanom albuminurijom (A2) bez dijabetesa, preporučuje se započinjanje terapije RASI (ACEI ili ARB) [10]. Ovo je slaba preporuka, jer ne postoje visokokvalitetni dokazi iz randomizovanih kontrolisanih studija koji procenjuju bubrežne ishode u ovoj subpopulaciji. Preporuka se uglavnom oslanja na rezultate HOPE (Heart Outcomes and Prevention Evaluation) studije koja je pokazala KV korist od ramiprila u odnosu na placebo, nezavisno od KP, kod bolesnika sa umereno povećanom albuminurijom [52].

Kod bolesnika sa visokim KP, HBB (G1-G4) i umereno do jako povećanom albuminurijom (A2 i A3) sa dijabetesom, preporučuje se započinjanje terapije RASI (ACEI ili ARB) [10]. Jaki dokazi iz IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) i RENAAL studije (Reduction of Endpoints in NIDDM With the Angiotensin II Antagonist Losartan) ukazuju da RASI u poređenju sa placebom ili blokatorima kalcijumskih kanala (CCB), redukuju rizik od renalnih događaja kod bolesnika sa dijabetesom i ozbiljno povećanom albuminurijom [53,54]. MICRO-HOPE podstudija (Microalbuminuria, Cardiovascular, and Renal Outcomes substudy of Heart Outcomes Prevention Evaluation) je otkrila smanjenje KV rizika kod bolesnika sa dijabetesom i umerenom albuminurijom koji su bila randomizovani na primenu ramiprila [55,56]. U sprovedenoj meta-analizi, KDIGO ERT (Evidence Review Team) je pokazao da ACEI u poređenju sa placebom nisu imali efekta na ukupni mortalitet, ali su značajno redukovali rizik od dupliranja serumskog kreatinina i progresije albuminurije od kategorije A2 ka A3 [10].

U KDIGO smernicama izdvojeno je nekoliko praktičnih tačaka na koje treba obratiti pažnju. Prva sugeriše da bi RASI (ACEI ili ARB) bili razuman izbor terapije za osobe sa visokim KP, HBB i bez albuminurije, sa ili bez dijabetesa. Na osnovu nekih istraživanja [57], radna grupa KDOQI smatra da bi diuretik ili CCB bili podjednako razumni izbor kao lekovi prve linije za lečenje visokog KP kod bolesnika sa HBB bez dijabetesa i bez albuminurije [46], što je takođe u skladu sa ACC/AHA preporukama [15]. Dalje se naglašava potreba za primenom RASI (ACEI ili ARB) u najvećoj odobrenoj dozi koja se toleriše, jer su opisane koristi u ispitivanjima postignute

korišćenjem baš ovih doza. Promene KP, nivoa serumskog kreatinina i kalijuma treba proveriti u roku od 2-4 nedelje nakon uvođenja ili povećanja doze RASI, a u zavisnosti od trenutne eGFR i nivoa kalijuma u serumu. Hiperkalemija povezana sa upotrebom RASI često se može lečiti merama za smanjenje nivoa kalijuma u serumu, umesto smanjenjem doze ili ukidanjem RASI. Terapiju sa ACEI ili ARB treba nastaviti, osim ako kreatinin u serumu ne poraste za više od 30% u roku od 4 nedelje nakon početka lečenja ili povećanja doze. O smanjenju doze ili ukidanju ACEI ili ARB treba razmisliti u uslovima simptomske hipotenzije ili nekontrolisane hiperkalemije uprkos medicinskom lečenju, ili radi ublažavanja uremičnih simptoma tokom lečenja bubrežne slabosti (eGFR <15 ml/min/1.73m<sup>2</sup>). Antagonisti mineralokortikoidnih receptora (MRA) su efikasni u lečenju refraktarne hipertenzije, ali mogu izazvati hiperkalemiju ili reverzibilni pad bubrežne funkcije, posebno kod bolesnika sa niskom eGFR [10].

Posebna preporuka se odnosi na izbegavanje bilo kakve kombinacije ACEI, ARB ili direktnog inhibitora renina (DRI) kod bolesnika sa HBB, sa ili bez dijabetesa. Ovo je snažna preporuka zasnovana na dokazima iz randomizovanih kontrolisanih studija dovoljnog trajanja za procenu bubrežne i KV protekcije. Sve je više dokaza da dvojna RAS blokada ne vodi dugoročno korisnim KV ili bubrežnim efektima uprkos kratkotrajnom sniženju proteinurije, a sa druge strane povećava rizik od hiperkalemije i AOB. Velika meta-analiza koja je upoređivala efekte monoterapije i dvojne blokade RAS kod bolesnika sa HBB, sa i bez dijabetesa, nije pronašla značajne razlike u ukupnom mortalitetu, progresiji ka terminalnom stadijumu HBB i KV događajima između 2 grupe [58]. Nasuprot tome, postoje dokazi da dvojna blokada RAS kod bolesnika sa HBB, sa i bez dijabetesa, povećava incidencu AOB za 40% u odnosu na monoterapiju [9,59]. Stoga se može smatrati opravdanim što ova preporuka pridaje veću važnost prevenciji hiperkalemije i AOB u odnosu na potencijalnu korist od redukcije albuminurije [46].

Većini bolesnika sa HBB će biti potrebna višestruka antihipertenzivna terapija sa ACEI ili ARB kao dodatak CCB i diureticima radi postizanja ciljnih vrednosti KP. Instrumentalna analiza varijabli koju su uradili Markovitz i saradnici demonstrirala je postepeno snižavanje

SKP i kardiovaskularnog rizika sa uvođenjem svakog dodatnog antihipertenzivnog agensa u SPRINT studiji [60]. Diuretici se često koriste kod bolesnika sa HBB i visokim KP zbog postojeće hipervolemije, ali je literatura o efektima diuretika na glavne kliničke ishode u ovoj populaciji ograničena. Ograničeni podaci pokazuju da dodavanje MRA, kao što su spironolakton, eplerenon ili finerenon, osnovnom ACEI ili ARB za renoprotekciju kod bolesnika sa HBB smanjuje KP i proteinuriju/albuminuriju, ali sa merljivim rizikom od hiperkalemije [61]. Nedavno objavljeno istraživanje FIDELIO-DKD (The Finerenone in Reducing Kidney Failure and Disease Progression in Diabetic Kidney Disease) u populaciji bolesnika sa HBB i dijabetesom pokazalo je protektivni efekat finerenona na bubrege i KV sistem, uprkos njegovom skromnom efektu na SKP i većoj incidenci događaja povezanih sa hiperkalemijom [62].

#### ZAKLJUČAK

Ažurirani KDIGO vodič kliničke prakse iz 2021. godine insistira na standardizovanom merenju KP u ordinaciji i preporučuje ciljni SKP <120 mm Hg u većini subpopulacija bolesnika s HBB, pod uslovom da se koristi ova tehnika. Implementacija standardizovanog merenja KP u užurbanoj kliničkoj praksi je prepoznata kao izazov, ali je fundamentalna za praksu medicine zasnovane na dokazima, jer su dostupni dokazi za preporuke o lečenju izvedeni iz studija u kojima je KP meren na ovaj način. To znači da je

usvajanje ciljnog SKP <120 mmHg neraskidivo povezano sa tehnikom standardizovanog merenja KP, a od toga zavise korisni efekti iz intenzivnijeg snižavanja KP kod bolesnika sa HBB. S obzirom na važnost ovih ciljeva i postojeći otpor standardizaciji metode, moguće je da će nove mere zahtevati regulatornu primenu standardizovanih protokola za merenje KP u rutinskoj kliničkoj praksi.

Bez obzira na preporučeni ciljni SKP, radna grupa KDIGO upozorava na oprez u pojedinim subpopulacijama bubrežnih bolesnika ukazujući da je razumno primeniti manje intenzivne ciljeve KP kod osoba sa vrlo ograničenim životnim vekom ili simptomatskom ortostatskom hipotenzijom. Ova sugestija podržava autonomiju lekara i zajedničko donošenje odluka, u zavisnosti od karakteristika bolesnika, podnošljivosti i preferencija, a u cilju selekcije onih bolesnika koji će najverovatnije imati koristi od intenzivnijeg snižavanja KP. Potrebne su velike randomizovane kontrolisane studije o efektima intenzivnog snižavanja KP na kardiovaskularne, bubrežne i kognitivne ishode i/ili preživljavanje kod bolesnika sa HBB, a posebno u subpopulacijama koje nisu bile adekvatno zastupljene u prethodnim ispitivanjima. Takođe su neodložno potrebna randomizovana ispitivanja koja bi upoređivala efekte različitih kombinacija antihipertenzivnih lekova na ishode, a što bi doprinelo razvoju algoritama zasnovanih na dokazima za lečenje hipertenzije u HBB.

#### LITERATURA:

- Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 76(25): 2982-3021.
- Hanratty R, Chonchol M, Havranek EP, Powers JD, Dickinson LM, Ho PM, et al. Relationship between blood pressure and incident chronic kidney disease in hypertensive patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6(11): 2605-11.
- Muntner P, Anderson A, Charleston J, Chen Z, Ford V, Makos G, et al. Hypertension awareness, treatment, and control in adults with CKD: results from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis.* 2010; 55(3): 441-51.
- Johansen KL, Chertow GM, Foley RN, Gilbertson DT, Herzog CA, Ishani A, et al. US Renal Data System 2020 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2021; 77 (4 Suppl 1): A7-A8.
- SPRINT research group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med.* 2015; 373(22): 2103-16.
- Soliman EZ, Ambrosius WT, Cushman WC, Zhang ZM, Bates JT, Neyra JA, et al; SPRINT Research Study Group. Effect of Intensive Blood Pressure Lowering on Left Ventricular Hypertrophy in Patients With Hypertension: SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial). *Circulation.* 2017; 136(5): 440-50.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2012; 2: 337-414.
- Beddhu S, Chertow GM, Greene T, Whelton PK, Ambrosius WT, Cheung AK, et al. Effects of Intensive Systolic Blood Pressure Lowering on Cardiovascular Events and Mortality in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus on Standard Glycemic Control and in Those Without Diabetes Mellitus: Reconciling Results From ACCORD BP and SPRINT. *J Am Heart Assoc.* 2018; 7(18): e009326.
- Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W, et al. VA NEPHRON-D Investigators. Combined angiotensin inhibition for the treatment of

- diabetic nephropathy. *N Engl J Med.* 2013; 369(20): 1892-903.
10. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2021; 99(3S): S1-S87.
  11. Riva-Rocci S Un nuovo sfigmomanometro. *Gazz Medi Torino.* 1896; 50: 981-96.
  12. Korotkoff NC. To the question of methods of determining the blood pressure. *Rep Imp Military Acad.* 1905; 11: 365-36.
  13. Roerecke M, Kaczorowski J, Myers MG. Comparing automated office blood pressure readings with other methods of blood pressure measurement for identifying patients with possible hypertension: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2019; 179(3): 351-62.
  14. Drawz PE, Agarwal A, Dwyer JP, Horwitz E, Lash J, Lenoir K, et al. Concordance Between Blood Pressure in the Systolic Blood Pressure Intervention Trial and in Routine Clinical Practice. *JAMA Intern Med.* 2020; 180(12): 1655-63.
  15. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, 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: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71(19): 2199-269.
  16. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018; 39(33): 3021-104.
  17. Rabi DM, McBrien KA, Sapir-Pichhadze R, Nakhla M, Ahmed SB, Dumanski SM, et al. Hypertension Canada's 2020 Comprehensive Guidelines for the Prevention, Diagnosis, Risk Assessment, and Treatment of Hypertension in Adults and Children. *Can J Cardiol.* 2020; 36(5): 596-624.
  18. Muntner P, Shimbo D, Carey RM, Charleston JB, Gaillard T, Misra S, et al. Measurement of blood pressure in humans: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension.* 2019; 73(5): e35-e66.
  19. Duncombe SL, Voss C, Harris KC. Oscillometric and auscultatory blood pressure measurement methods in children: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens.* 2017; 35: 213-24.
  20. Mingji C, Onakpoya IJ, Heneghan CJ, Ward AM. Assessing agreement of blood pressure-measuring devices in Tibetan areas of China: a systematic review. *Heart Asia.* 2016; 8: 46-51.
  21. Johnson KC, Whelton PK, Cushman WC, Cutler JA, Evans GW, Snyder JK, et al. Blood pressure measurement in SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial). *Hypertension.* 2018; 71(5): 848-85.
  22. Kollias A, Stambolliu E, Kyriakoulis KG, Gravvani A, Stergiou GS. Unattended versus attended automated office blood pressure: systematic review and meta-analysis of studies using the same methodology for both methods. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2019; 21(2): 148-55.
  23. Drawz PE, Brown R, De Nicola L, Fujii N, Gabbai FB, Gassman J, et al; CRIC Study Investigators. Variations in 24-Hour BP Profiles in Cohorts of Patients with Kidney Disease around the World: The I-DARE Study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018; 13(9): 1348-57.
  24. Drawz PE, Alper AB, Anderson AH, Brecklin CS, Charleston J, Chen J, et al; Chronic Renal Insufficiency Cohort Study Investigators. Masked Hypertension and Elevated Nighttime Blood Pressure in CKD: Prevalence and Association with Target Organ Damage. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016; 11(4): 642-52.
  25. Minutolo R, Gabbai FB, Agarwal R, Chiodini P, Borrelli S, Bellizzi V, 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(5): 744-52.
  26. Cook NR, Appel LJ, Whelton PK. Lower levels of sodium intake and reduced cardiovascular risk. *Circulation.* 2014; 129(9): 981-9.
  27. Filippini T, Malavolti M, Whelton PK, Naska A, Orsini N, Vinceti M. Blood Pressure Effects of Sodium Reduction: Dose-Response Meta-Analysis of Experimental Studies. *Circulation.* 2021; 143(16): 1542-67.
  28. McMahon EJ, Campbell KL, Bauer JD, Mudge DW, Kelly JT. Altered dietary salt intake for people with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021; 6(6): CD010070.
  29. Lambers Heerspink HJ, Holtkamp FA, Parving HH, Navis GJ, Lewis JB, Ritz E, et al. Moderation of dietary sodium potentiates the renal and cardiovascular protective effects of angiotensin receptor blockers. *Kidney Int.* 2012; 82(3): 330-7.
  30. World Health Organization. Guideline: sodium intake for adults and children. World Health Organization; 2012.
  31. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2020; 98(4S): S1-S115.
  32. Flesher M, Woo P, Chiu A, Charlebois A, Warburton DE, Leslie B. Self-management and biomedical outcomes of a cooking, and exercise program for patients with chronic kidney disease. *J Ren Nutr.* 2011; 21(2): 188-95.
  33. Heiwe S, Jacobson SH. Exercise training in adults with CKD: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2014; 64(3): 383-93.
  34. Beddhu S, Wei G, Marcus RL, Chonchol M, Greene T. Light-intensity physical activities and mortality in the United States general population and CKD subpopulation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015; 10(7): 1145-53.
  35. Hallan SI, Rifkin DE, Potok OA, Katz R, Langlo KA, Bansal N, et al. Implementing the European Renal Best Practice Guidelines suggests that prediction equations work well to differentiate risk of end-stage renal disease vs. death in older patients with low estimated glomerular filtration rate. *Kidney Int.* 2019; 96: 728-37.
  36. Cheung AK, Rahman M, Reboussin DM, Craven TE, Greene T, Kimmel PL, et al; SPRINT Research Group. Effects of intensive BP control in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2017; 28: 2812-23.
  37. Pajewski NM, Berlowitz DR, Bress AP, Callahan KE, Cheung AK, Fine LJ, et al. Intensive vs standard blood pressure control in adults 80 years or older: a secondary analysis of the Systolic Blood Pressure Intervention Trial. *J Am Geriatr Soc.* 2020; 68: 496-504.

38. Bress AP, King JB, Kreider KE, Beddhu S, Simmons DL, Cheung AK, et al; SPRINT Research Group. Effect of intensive versus standard blood pressure treatment according to baseline prediabetes status: a post hoc analysis of a randomized trial. *Diabetes Care*. 2017; 40: 1401-8.
39. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, Ninomiya T, Perkovic V, Turnbull F, Neal B, Barzi F, Cass A, et al. Blood pressure lowering and major cardiovascular events in people with and without chronic kidney disease: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2013; 347: f5680.
40. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016; 387(10022): 957-67.
41. Sarnak MJ, Greene T, Wang X, Beck G, Kusek JW, Collins AJ, et al. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med*. 2005; 142: 342-51.
42. Upadhyay A, Earley A, Haynes SM, Uhlig K. Systematic review: blood pressure target in chronic kidney disease and proteinuria as an effect modifier. *Ann Intern Med*. 2011; 154: 541-8.
43. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, et al; ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010; 362: 1575-85.
44. Papademetriou V, Zaheer M, Doumas M, Lovato L, Applegate WB, Tsioufis C, et al; ACCORD Study Group. Cardiovascular outcomes in action to control cardiovascular risk in diabetes: impact of blood pressure level and presence of kidney disease. *Am J Nephrol*. 2016; 43: 271-80.
45. Beddhu S, Greene T, Boucher R, Cushman WC, Wei G, Stoddard G, et al. Intensive systolic blood pressure control and incident chronic kidney disease in people with and without diabetes mellitus: secondary analyses of two randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018; 6(7): 555-63.
46. Drawz PE, Beddhu S, Bignall ONR 2nd, Cohen JB, Flynn JT, Ku E, et al. KDOQI US Commentary on the 2021 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2022; 79(3): 311-27.
47. National Institute for Health and Care Excellence. Hypertension in adults: diagnosis and management. NICE guideline [NG136]. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng136>. Accessed January 11, 2021.
48. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021; 42(34): 3227-37.
49. Maschio G, Alberti D, Locatelli F, Mann JF, Motolese M, Ponticelli C, 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): S16-20.
50. Hou FF, Zhang X, Zhang GH, Xie D, Chen PY, Zhang WR, et al. Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency. *N Engl J Med*. 2006; 354(2): 131-40.
51. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet*. 1997; 349(9069): 1857-63.
52. Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, Bosch J, Yusuf S. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med*. 2001; 134(8): 629-36.
53. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al; Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001; 345(12): 851-60.
54. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001; 345(12): 861-9.
55. Gerstein HC, Mann JF, Pogue J, Dinneen SF, Hallé JP, Hoogwerf B, et al. Prevalence and determinants of microalbuminuria in high-risk diabetic and nondiabetic patients in the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study. The HOPE Study Investigators. *Diabetes Care*. 2000; 23 (Suppl 2): B35-9.
56. Mann JF, Gerstein HC, Yi QL, Franke J, Lonn EM, Hoogwerf BJ, et al; HOPE Investigators. Progression of renal insufficiency in type 2 diabetes with and without microalbuminuria: results of the Heart Outcomes and Prevention Evaluation (HOPE) randomized study. *Am J Kidney Dis*. 2003; 42(5): 936-42.
57. Rahman M, Ford CE, Cutler JA, Davis BR, Piller LB, Whelton PK, et al; ALLHAT Collaborative Research Group. Long-term renal and cardiovascular outcomes in Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) participants by baseline estimated GFR. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012; 7(6): 989-1002.
58. Xie X, Liu Y, Perkovic V, Li X, Ninomiya T, Hou W, et al. Renin-Angiotensin System Inhibitors and Kidney and Cardiovascular Outcomes in Patients With CKD: A Bayesian Network Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Am J Kidney Dis*. 2016; 67(5): 728-41.
59. Tobe SW, Clase CM, Gao P, McQueen M, Grosshennig A, Wang X, et al; ONTARGET and TRANSCEND Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both in people at high renal risk: results from the ONTARGET and TRANSCEND studies. *Circulation*. 2011; 123(10): 1098-107.
60. Markovitz AA, Mack JA, Nallamothu BK, Ayanian JZ, Ryan AM. Incremental effects of antihypertensive drugs: instrumental variable analysis. *BMJ*. 2017; 359: j5542.
61. Currie G, Taylor AH, Fujita T, Ohtsu H, Lindhardt M, Rossing P, 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(1): 127.
62. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al; FIDELIO-DKD Investigators. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2020; 383(23): 2219-29.
63. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of

Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines.  
Hypertension. 2020; 75(6): 1334-57.