

Чак Т.А.<sup>1</sup>, Романова И.С.<sup>1</sup>, Шевченко О.О.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

<sup>2</sup> 4-я городская клиническая больница имени Н.Е. Савченко, Минск, Беларусь

Chak T.<sup>1</sup>, Romanova I.<sup>1</sup>, Shevchenko O.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Belarussian State Medical University, Minsk, Belarus

<sup>2</sup> The 4<sup>th</sup> City Clinical Hospital named after M.J. Saŭčanka, Minsk, Belarus

# Использование антигипертензивных препаратов у пациентов с хронической болезнью почек: приоритетные направления

The Use of Antihypertensive Drugs in Patient with Chronic Kidney Disease: Priority Areas

## Резюме

Артериальная гипертензия и хроническая болезнь почек часто взаимосвязаны и существенно повышают риск неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Резистентная артериальная гипертензия способствует прогрессирующему снижению функции почек вплоть до терминального состояния, в то время как хроническая болезнь почек может быть причиной вторичной симптоматической артериальной гипертензии. В любом случае стабильное повышение артериального давления требует назначения медикаментозного лечения. При артериальной гипертензии и хронической болезни почек препаратами выбора являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II типа, так как у них есть доказанное нефро- и кардиопротекторное действие. Однако следует учитывать степень снижения скорости клубочковой фильтрации: при уровне ниже 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> данные группы препаратов противопоказаны. При неэффективности монотерапии или невозможности назначения вышеуказанных групп препаратами второго ряда являются блокаторы кальциевых каналов. Если целевое артериальное давление не достигнуто, к лечению добавляют бета-адреноблокаторы или препараты преимущественно центрального действия (моксонидин). При отсутствии контроля за артериальным давлением могут быть использованы альфа-адреноблокаторы (теразозин, доксазозин). При необходимости диуретической терапии, особенно на поздних стадиях хронической болезни почек, могут быть рекомендованы петлевые диуретики с учетом интервала дозирования. Препаратом выбора будет торасемид за счет более высокой и стабильной биодоступности. Тиазидные или тиазидоподобные диуретики не рекомендованы для применения у пациентов с выраженным нарушением функции почек из-за низкой эффективности и значительного риска электролитных нарушений и могут использоваться только на ранних стадиях хронической болезни почек.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек, кардиorenальный континуум, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина II типа, блокаторы кальциевых каналов, бета-адреноблокаторы, моксонидин, альфа-адреноблокаторы, диуретики.



---

**Abstract**

---

Arterial hypertension and chronic kidney disease are often linked and significantly increase the risk of adverse cardiovascular outcomes. Resistant arterial hypertension contributes to a progressive decline in renal function up to the terminal state, while chronic kidney disease can cause secondary symptomatic arterial hypertension. In any case, a stable increase in blood pressure requires the appointment of drug treatment. For hypertension and chronic kidney disease, angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers are the drugs of choice, as they have proven nephro- and cardioprotective effects. However, the degree of decrease in the glomerular filtration rate should be taken into account: these groups of drugs are contraindicated if the level below 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. The second-line drugs are calcium channel blockers in case of ineffectiveness of monotherapy or the impossibility of prescribing the above mentioned groups. If the target blood pressure is not reached, beta-blockers or drugs of predominantly central action (moxonidine) are added to the treatment. In the absence of blood pressure control, alpha-blockers (terazosin, doxazosin) can be used. If diuretic therapy is needed, especially in the later stages of chronic kidney disease, loop diuretics may be recommended based on the dosing interval. Torasemide will be the drug of choice due to its higher and more stable bioavailability. Thiazide or thiazide-like diuretics are not recommended for use in patients with severe renal impairment due to low efficacy and a significant risk of electrolyte disturbances and can only be used in the early stages of chronic kidney disease.

**Keywords:** arterial hypertension, chronic kidney disease, cardiorenal continuum, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor antagonists, calcium channel blockers, beta-blockers, moxonidine, alpha-blockers, diuretics.

---

Распространенность артериальной гипертензии (АГ) во всем мире, особенно в развитых странах, имеет просто колоссальные масштабы. При этом АГ у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) встречается в 2–3 раза чаще, чем в популяции [1]. По данным некоторых эпидемиологических исследований, 67–71% пациентов с ХБП имеют повышенное артериальное давление (АД) [2, 3], и с увеличением возраста и прогрессированием ХБП число пациентов с сопутствующей АГ возрастает до 90% [4, 5].

ХБП и АГ часто настолько взаимосвязаны, что в клинической практике при выявлении снижения функции почек и повышения АД затруднительно выяснить, что является первопричиной. ХБП зачастую может быть следствием длительно существующей эссенциальной АГ, особенно при неадекватном контроле АД. Однако при развитии ХБП вследствие других заболеваний, например, сахарного диабета или гломерулонефрита, АГ может иметь вторичный характер. При этом гломерулонефрит может внезапно развиться у пациента с уже существующей (а иногда и невыявленной) эссенциальной АГ. Симптоматическая АГ чаще развивается в случае наиболее тяжелых форм нефропатий, при этом нарушение контроля за АД может указывать на прогрессирование патологии почек [1]. Помимо этиологии ХБП и уровня альбуминурии/протеинурии на распространенность и степень выраженности АГ будет влиять наследственная предрасположенность, в то время как социально-экономические факторы и образ жизни могут оказывать влияние на контроль АГ [6].

В любом случае ХБП является причиной или следствием повышения АД, сопутствующую АГ необходимо корректировать с учетом сниженной функции почек. А это может накладывать определенные ограничения в выборе лекарственных препаратов. В данной статье мы попытаемся разобраться с приоритетным направлением в выборе терапии АГ с учетом стадии ХБП.

Несмотря на возможные сложности в определении этиологии АГ, необходимо понимать, что вторичная АГ имеет свои особенности течения и во многом зависит от первичного заболевания почек. При успешном проведении патогенетической терапии нефропатии АД может стабилизироваться или даже нормализоваться без гипотензивной поддержки. При этом патогенетическая терапия может включать лекарственные препараты, которые способствуют повышению АД (глюкокортикоиды, циклофосфан, эритропоэтин-альфа). При прогрессировании заболевания в почках одновременное использование даже 3–4 антигипертензивных препаратов в максимально переносимых дозах может быть малозэффективно. Именно вторичная гипертензия зачастую показывает резистентность к лечению и быстрее приводит к поражению органов-мишеней. Поэтому приоритетным будет выбор лекарственных препаратов с доказанной кардио- и нефропротекцией, например, группы препаратов, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)), блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА)) [7–10]. Однако по мере снижения выделительной функции почек будет изменяться фармакокинетика лекарственных средств, и назначение иАПФ, БРА, а также ингибиторов ренина и тиазидных диуретиков, что чревато развитием серьезных побочных эффектов [1]. Это ограничивает врача в выборе групп лекарственных препаратов по мере увеличения стадии ХБП. Если к ситуации добавить возможную индивидуальную непереносимость каких-либо препаратов, лечение АГ становится весьма затруднительным при широком выборе лекарственной терапии, даже при наличии доказательной базы.

### **Кардиоренальный континуум**

Смертность от сердечно-сосудистых причин у диализных пациентов в 10–20 раз выше, чем в общей популяции. Но даже с ранними стадиями ХБП у пациентов вероятность умереть от сердечно-сосудистых событий в 5–10 раз выше, чем вероятность дожить до терминальных стадий ренальных заболеваний [11]. Поэтому контроль за возможными кардиальными рисками у пациента с ХБП любой стадии – одна из первостепенных задач.

Еще в 1991 г. Dzau V.J. и Braunwald E. было предложено понятие кардиоренального континуума [12], который объяснял взаимное влияние патологии сердечно-сосудистой системы и патологии почек. Позднее на Всемирном конгрессе нефрологов в 2007 г. C. Ronco и соавторами было представлено понятие кардиоренального синдрома [13]. В 2010 г. был опубликован согласительный документ «Cardiorenalsyndromes: Report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative», который был представлен в рамках исследования Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) [11, 14]. Результатом работы группы экспертов ADQI стало выделение 5 возможных типов кардиоренального синдрома



в зависимости от наличия острого или хронического поражения почек или сердечно-сосудистой системы:

- I тип – острый кардиоренальный синдром: возникает в случае первичной острой сердечной недостаточности, приводящей к острому повреждению почек;
- II тип – хронический кардиоренальный синдром: хроническая сердечная недостаточность приводит к развитию хронической болезни почек;
- III тип – острый ренокардиальный синдром: острое повреждение почек приводит к развитию острой сердечной недостаточности;
- IV тип – хронический ренокардиальный синдром: хроническая болезнь почек приводит к развитию хронической сердечной недостаточности;
- V тип – вторичный кардиоренальный синдром: другие коморбидные состояния приводят одновременно к развитию острой/хронической сердечной недостаточности и острому/хроническому нарушению функции почек.

Причинами развития V типа кардиоренального синдрома могут быть метаболические нарушения (сахарный диабет), гемобластозы, амилоидоз, иммунологические и гемодинамические нарушения, лекарственные и иные интоксикации [11].

Патогенетические механизмы развития кардиоренального синдрома упрощенно могут быть представлены следующим образом. По мере снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и развития ХБП у пациента появляются и прогрессируют анемия, уремия, нарушается обмен кальция и фосфора, гипернатриемия приводит к задержке жидкости в организме и последующей перегрузке объемом. Все эти процессы способствуют ремоделированию и дисфункции левого желудочка, диастолической дисфункции и, как возможный результат, приводят к острой сердечной недостаточности или острому коронарному синдрому.

В обратном направлении механизмы также работают. Ремоделирование и дисфункция левого желудочка, например, как следствие длительно существующей АГ, диастолическая дисфункция, различного генеза кардиомиопатии, хроническая сердечная недостаточность будут сопровождаться снижением фракции сердечного выброса, повышением сосудистого сопротивления в почках и венозного давления. Данные процессы будут способствовать хронической гипоперфузии, что приведет к гибели нефронов и снижению СКФ, т. е. ХБП. Таким образом, критическое снижение тканевой перфузии органа-мишени с последующим возникновением ишемического (реперфузионного) воспалительного повреждения является морфологической основой кардиоренального синдрома [11, 12].

#### **Доказательная медицина: обзор клинических испытаний**

Для достижения целевых значений АД у пациентов с ХБП при выборе лекарственных препаратов необходимо руководствоваться данными о нефро- и кардиопroteкции, которые представлены в результатах клинических испытаний. Однако большинство рандомизированных клинических исследований (РКИ) посвящено изучению действия какого-либо препарата или комбинации препаратов в группах пациентов,

включенных в испытание по определенному признаку/заболеванию. И исследования, посвященные коррекции АД у пациентов с ХБП, особенно с терминальной стадией до или во время диализа, весьма немногочисленны, при этом иногда несут противоречивый характер. Это связано с тем, что пациенты с ХБП исторически исключались из исследований по лечению гипертензии, и, как следствие, именно нефрологи часто сталкиваются с резистентной АГ у пациента с ХБП и ограниченными данными о том, как лучше всего лечить данное состояние [15]. Поэтому доказательная база рекомендаций, посвященных лечению АГ у пациентов с патологией почек, недостаточна и часто требует пересмотра [1]. При этом необходимо учитывать, что многие препараты или группы препаратов обладают свойствами нефропротекции на более ранних стадиях ХБП, в то время как при ХБП 4-й стадии и особенно ХБП 5-й стадии без диализа могут быть опасны при использовании. Это говорит о необходимости постоянного мониторинга функции почек для своевременной коррекции антигипертензивной терапии.

**Блокаторы ренин-ангиотензиновой системы.** В различных РКИ [16–20] показаны выраженные нефропротекторные свойства препаратов, блокирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС). В связи с этим при наличии у пациента ХБП с альбуминурией/протеинурией иАПФ или БРА могут быть рекомендованы даже при отсутствии АГ. При наличии повышенного АД у пациента с ХБП 1–2-й стадии иАПФ или БРА являются препаратами выбора. Однако по мере снижения функции почек помимо нефро- и кардиопротекторного эффекта увеличивается вероятность побочных эффектов. ИАПФ/БРА уменьшают компенсаторную гиперфильтрацию, тем самым способствуют более быстрому снижению СКФ при низком функциональном резерве почек [21]. Поэтому терапия данными группами препаратов должна проводиться на фоне регулярного мониторинга уровней креатинина и калия сыворотки крови. Повышение уровня креатинина более чем на 50% от исходного может свидетельствовать о резкой дестабилизации почечной гемодинамики, критическом падении клубочкового давления, что часто наблюдается при сниженной перфузии почек. Данная ситуация служит показанием для немедленной отмены препарата. В отношении протеинурии и сохранении функции почек сравнительные клинические исследования не выявили преимуществ какой-либо из указанных групп, но при этом БРА значительно реже вызывают сухой кашель и ангионевротический отек, а также гиперкалиемию (за счет уменьшения канальцевой реабсорбции калия) по сравнению с иАПФ [22]. Также необходимо учитывать совместный прием некоторых препаратов, ухудшающих почечный кровоток (например, НПВП). Учитывая безрецептурную продажу данных лекарственных препаратов, пациент должен быть предупрежден об основных возможных побочных реакциях и ставить врача в известность в случае необходимости их использования.

В приведенных ниже исследованиях характерный нефропротекторный класс-эффект рассматривается в основном на примере представителя иАПФ рамиприла.

В исследовании REIN (1997 г.) было показано замедление прогрессирования снижения СКФ на фоне терапии рамиприлом у пациентов с недиабетической нефропатией с протеинурией более 1 г/сутки и сниженной



функцией почек (клиренс креатинина 20–70 мл/мин) [17]. При этом отмечено значимое снижение уровня протеинурии, особенно в случае высокой протеинурии более 3 г/сутки. В исследовании также было отмечено благоприятное влияние на основные ренальные исходы: риск развития ХПН уменьшился на 58%, а потребность в дialisе состоялась у 20% больных против 70% в группе плацебо [17, 23]. Спустя несколько лет аналогичные результаты были получены в сравнительном исследовании AASK (2000 г.), где терапию рамиприлом получали 1094 пациента с АГ и нефроангиосклерозом (СКФ 20–65 мл/мин). В итоге было отмечено значимое уменьшение риска снижения СКФ и риска комбинированной конечной точки (значимое снижение СКФ, терминальная ХПН или смерть) у пациентов, принимавших рамиприл по сравнению с группами, которые получали амлодипин или метопролол. Существенной разницы в клинических исходах между группами амлодипина и метопролола не было, что привело к выводам о более высокой эффективности иАПФ по сравнению с бета-адреноблокаторами или дигидропиридиновыми БКК в замедлении снижения СКФ [18]. Было проведено еще несколько исследований рамиприла, которые показали нефропротекторное действие данного препарата, особенно при диабетической нефропатии. В исследовании MICRO-HOPE (субисследование HOPE) использование рамиприла приводило к предотвращению развития нефропатии у пациентов с СД на 24% по сравнению с группой плацебо, помимо этого предупреждало наступление сердечно-сосудистых осложнений и смерти на 25% [19]. Последующие исследования рамиприла у пациентов с СД (DIABHYCAR, 2004, DREAM, 2006, 2008) подтвердили полученные ранее результаты. Это привело к возможности рекомендовать рамиприл пациентам с СД при наличии альбуминурии/протеинурии даже при нормальном уровне АД с кардио- и нефропротекторной целью.

Многочисленные исследования (IRMA, IDNT, RENAAL, MARVAL, DROP, SMART) показали нефропротекторные эффекты для различных представителей БРА (ирбесартан, лозартан, валсартан) [24].

В исследовании ONTARGET (2008 г.), которое продолжалось 5 лет, был проведен сравнительный анализ 2 препаратов, влияющих на РААС разными механизмами действия: рамиприла и телмисартана. В исследование были включены 25 620 пациентов категории высокого риска (наличие любого сосудистого заболевания или СД с тяжелыми поражениями органов-мишеней). Для оценки ренальных исходов первичной комбинированной конечной точкой было принято удвоение уровня креатинина, необходимость дialisа или смерть. Оба препарата показали благоприятное влияние на функцию почек. Рамиприл оказался эффективнее телмисартана по степени предотвращения снижения СКФ ( $-2,82$  мл/мин vs  $-4,12$  мл/мин соответственно;  $p<0,0001$ ), в то время как телмисартан эффективнее снижал альбуминурию (индекс альбумин/креатинин  $1,35$  vs  $1,22$  соответственно;  $p=0,033$ ) [20]. В этом же исследовании Mann et al. продемонстрировали, что, в отличие от монотерапии любым из препаратов, комбинация иАПФ и БРА ухудшает все основные почечные исходы, за исключением протеинурии [7]. В 2011 г. были опубликованы результаты исследований, которые также показали, что комбинация иАПФ/БРА удаивает риск развития почечной недостаточности и гиперкалиемии при сравнении с назначением одного

из этих препаратов, особенно у пожилых пациентов, что окончательно подтвердило невозможность одновременного использования данных групп препаратов. Согласно Рекомендациям ESC/ESH по лечению АГ 2018 г., совместный прием 2 препаратов, блокирующих РААС, не применяется (класс рекомендаций III, уровень доказательства A).

В результате ретроспективного анализа 2 РКИ: ONTARGET и TRANSCEND было показано, что инициирование блокады РААС может вызвать как увеличение СКФ, так и резкое снижение на 15% и более [25]. При этом прогностическое значение данного явления пока неизвестно, так как резкое изменение СКФ как в сторону снижения, так и в сторону увеличения в конечном итоге было слабо связано с ростом риска сердечно-сосудистых исходов и микроальбуминурии, однако данные тенденции не были статистически достоверны.

В исследовании ACCOMPLISH, где основной целью было изучение комбинированной терапии у пациентов с АГ и ХБП для предотвращения сердечно-сосудистых событий, были также оценены нефропротекторные свойства комбинаций иАПФ + тиазидный диуретик и иАПФ + блокатор кальциевых каналов. В исследовании приняли участие 11 506 пациентов из США, Швеции, Норвегии, Дании и Финляндии. Пациентам первой группы был назначен беназеприл и амлодипин, пациентам второй группы – беназеприл и гидрохлортиазид. Дозы препаратов титровались до достижения рекомендуемых значений АД. Конечными точками для оценки прогрессирования ХБП устанавливалось удвоение уровня креатинина сыворотки крови, снижение СКФ до 15 мл/мин/1,73<sup>2</sup> или ниже и необходимость начала почечной заместительной терапии методом гемодиализа. Исследование было завершено досрочно через 2,9 года по причине получения убедительных доказательств преимущества комбинации беназеприла с амлодипином в отношении сердечно-сосудистых исходов. При оценке функционального состояния почек было отмечено 113 (2,0%) случаев прогрессирования ХБП в группе беназеприл + амлодипин по сравнению с 215 (3,7%) в группе беназеприл + гидрохлортиазид (HR 0,52, 0,41–0,65, p<0,0001). Таким образом, комбинация иАПФ с БКК (беназеприл + амлодипин) оказалась предпочтительнее комбинации иАПФ с тиазидным диуретиком (беназеприл + гидрохлортиазид), так как в большей степени замедляла прогрессирование ХБП [16].

При исследовании способности БРА ирбесартана замедлять прогрессирование диабетической нефропатии были получены доказательства нефропротекторных свойств ирбесартана, которые не зависели от степени снижения АД [9]. В исследовании приняли участие 1715 пациентов с АГ и нефропатией, вызванной предположительно сахарным диабетом 2-го типа. Эффективность ирбесартана сравнивалась с амлодипином и плацебо. В отличие от ирбесартана, прием амлодипина не сопровождался улучшением функции почек, несмотря на хорошее антигипертензивное действие. Исследование продолжалось 2,6 года и показало, что риск первичной комбинированной конечной точки (удвоение исходной концентрации креатинина в сыворотке, развитие терминальной стадии почечной недостаточности или смерти от любой причины) в группе ирбесартана было на 20% ниже, чем в группе плацебо (P=0,02), и на 23% ниже, чем в группе амлодипина (P=0,006).



Использование ирбесартана снижало риск удвоения уровня креатинина на 31% по сравнению с плацебо ( $P=0,003$ ) и на 37% по сравнению с приемом амлодипина ( $P<0,001$ ). Наблюдалась тенденция к снижению риска терминальной почечной недостаточности на 23% при приеме ирбесартана по сравнению с приемом плацебо или амлодипина ( $P=0,07$  для обоих сравнений).

**Блокаторы кальциевых каналов.** Для терапии АГ дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (БКК) используются очень широко, при этом в немногочисленных исследованиях не было получено данных о нефропротекторном эффекте данной группы препаратов. В Кокрейновском обзоре, который включал 13 исследований, проведенных до апреля 2020 г., объединивших 1459 пациентов с ХБП, нуждающихся в гемодиализе, использование БКК приводило к снижению АД, однако улучшение каких-либо ренальных исходов не было получено, при этом некоторые исследования были достаточно кратковременны, и оценить сердечно-сосудистые события было проблематично [26]. В исследованиях, где были включены пациенты с более ранними стадиями ХБП, также было отмечено, что дигидропиридиновые БКК относительно неэффективны в снижении уровня протеинурии или замедлении прогрессирования ХБП, несмотря на их эффективность в снижении АД [27, 28]. В исследованиях AASK и MDRD добавление фелодипина к схеме на основе рамиприла у пациентов с протеинурией и ХБП в программе Renoprotection помимо дополнительного снижения АД не было получено преимуществ для почек [29]. При этом, несмотря на дополнительное снижение системического АД, в исследовании AASK тяжелые исходы терминальной стадии почечной недостаточности или смерти были значительно более частыми в группе БКК [18]. Эти различия, вероятно, связаны с тем, что прогрессирование ХБП (потеря зоны клубочковой фильтрации) в значительной степени является следствием микро-, а не макрососудистой патологии. БКК нарушают ауторегуляцию и тем самым усиливают патологическую микрососудистую передачу АД. Это может в некоторой степени объяснить их меньшую эффективность по сравнению с блокадой РАС в качестве нефропротекторных антигипертензивных средств [27]. С использованием радиотелеметрии АД в экспериментальных моделях протеинурии было продемонстрировано, что дигидропиридиновые БКК приводят к большему гломерулосклерозу при любом заданном повышении АД по сравнению с нелеченными животными или животными, получавшими блокаду РАС [28, 30].

**Бета-адреноблокаторы.** У бета-адреноблокаторов не выявлено доказанных нефропротекторных свойств, поэтому данные препараты могут быть назначены с целью дополнительного снижения АД и кардиопротекции [22], особенно когда использование основных нефропротекторных препаратов (иАПФ [7, 8], БРА [9]) недостаточно или противопоказано из-за выраженной дисфункции почек или по иной причине. Предпочтение в данной ситуации следует отдавать высокоселективным бета-адреноблокаторам без внутренней симпатомиметической активности и с длительным периодом полувыведения (метопролол замедленного высвобождения, бисопролол, небиволол) [31], которые с осторожностью могут быть использованы и при тяжелой ХБП (клиренс креатинина менее 20 мл/мин).

В клинической практике с успехом применяется αβ-адреноблокатор карведилол, который обладает свойствами липофильности, пролонгированным антигипертензивным и антиангиональным эффектом, и при этом за счет блокады альфа-адренергических рецепторов может положительно повлиять и на почечную функцию, улучшив перфузию паренхимы почек [32]. За счет тотальной альфа-адренергической блокады улучшается перфузия скелетных мышц с одновременным увеличением утилизации глюкозы и чувствительности тканей к инсулину, что может быть актуально для нефропротекции у пациентов с ХБП на фоне метаболического синдрома [33, 34]. Помимо этого, карведилол, а также его метаболиты обладают некоторым антиоксидантным эффектом за счет связывания образующихся свободных радикалов карбазольной группой, что может иметь положительный эффект у пациентов с ХБП, которая развилась в результате воспалительных процессов в почках, особенно осложненных анемией [35].

**Препараты преимущественно центрального действия.** В настоящее время препаратом выбора данной группы является агонист  $\beta_2$ -имидазолиновых рецепторов моксонидин, у которого, в отличие от агонистов центральных альфа1-адренорецепторов (метилдопа, клонидин), отсутствуют или значительно менее выражены многие побочные эффекты. При этом моксонидин, помимо достаточно эффективного снижения АД, снижает реабсорбцию натрия в почках, что уменьшает задержку его в организме, снижает альбуминурию, усиливает липолиз, снижает высвобождение катехоламинов надпочечниками. Данные плеiotропные эффекты обусловлены наличием  $\beta_2$ -имидазолиновых рецепторов в других тканях [21]. Существует достаточно большое количество исследований эффективности моксонидина, однако нас интересовали непосредственно связанные с применением моксонидина у пациентов с патологией почек. В одном из исследований было показано, что добавление к комплексной терапии моксонидина способно увеличить продолжительность жизни пациентов с ХБП. В исследовании, которое продолжалось 3 года, принимали участие пациенты с ХБП и СКФ более 15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. В результате в группе пациентов, которые принимали нитрендипин, через 3 года ХБП 5-й стадии развилась у 38,9% (95% ДИ 31,8–45,8), в то время как в группе моксонидина пациенты с ХБП 5-й стадии составили только 7,5% (95% ДИ 3,5–12,7) [36].

В одном исследовании, где у крыс была экспериментально вызвана почечная недостаточность путем субтотальной нефрэктомии, сравнивались эффекты иАПФ (рамиприла), БКК (нифедипина) и агонист  $\beta_2$ -имидазолиновых рецепторов (моксонидина). В результате было показано, что, несмотря на сопоставимое снижение АД всеми тремя препаратами, только лечением рамиприлом и моксонидином можно предотвратить гломерулярное и тубулоинтерстициальное повреждение. При этом нифедипин способствовал предотвращению повреждения почечных сосудов, и только рамиприл предотвращал аномалии подоцитов [10].

**Альфа-адреноблокаторы.** Альфа-адреноблокаторы являются препаратами резерва для лечения резистентной АГ. Исследования по использованию данной группы препаратов у пациентов с ХБП весьма ограничены. Согласно результатам канадского популяционного



ретроспективного когортного исследования, было выявлено, что использование альфа-адреноблокаторов (празозина, теразозина, доксазозина) при ХБП связано с более высоким риском прогрессирования заболевания почек, но с меньшим риском сердечных событий и смертности по сравнению с альтернативными препаратами, снижающими АД [37].

При назначении альфа-адреноблокаторов пациентам с ХБП, особенно на 3б–5-й стадии и в пожилом возрасте, нужна предельная осторожность с целью исключения развития эпизодов гипотонии [22], однако не требуется коррекции дозы, так как фармакокинетика и фармакодинамика не меняются при нарушении функции почек [38].

**Диуретики.** Определенную нишу в лечении АГ, особенно резистентной, у пациентов с ХБП могут занимать мочегонные препараты. Несмотря на то, что снижение СКФ ограничивает максимально достижимый эффект на любой диуретик, за счет адаптивного увеличения доставки жидкости из проксимального канальца вместе с избыточной экспрессией транспортера сохраняется диуретический ответ даже у пациентов с выраженной ХБП [39], при этом их эффективная доза должна быть больше, чем у пациентов с нормальной функцией почек [15, 22]. Согласно рекомендациям National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF K/DOQI), тиазидным диуретикам следует отдавать предпочтение на 1-й и 2-й стадии ХБП, на этапе 3-й стадии появляется необходимость замены тиазидных диуретиков на петлевые, так как существенное повышение дозы препарата не приводит к увеличению натрийуретического эффекта, при этом могут возникать побочные явления. Петлевые диуретики являются препаратами выбора на 4-й и 5-й стадиях ХБП [40] и при наличии нефротического синдрома могут быть назначены 1 или 2 раза в сутки дляperorального приема [41]. В приведенных результатах метаанализов, которые суммарно обобщили 30 рандомизированных контролируемых исследований у взрослых пациентов с АГ, было показано, что тиазидоподобные диуретики более эффективны в предотвращении сердечно-сосудистых событий, чем тиазидные диуретики [42, 43]. Одной из причин может быть более длительный период их полувыведения [42], что, помимо основных эффектов, повышает комплаенс пациентов. Для преодоления резистентности к диуретикам при выраженному нефротическом синдроме может быть использована комбинация из петлевых и тиазидных диуретиков в высоких дозах [40]. Однако некоторые недавние исследования показали эффективность использования гидрохлортиазида и хлорталидона при АГ на фоне ХБП 4-й и 5-й стадии, хотя при этом у пациентов со значительно нарушенной функцией почек, помимо среднего снижения АД на 15 мм рт. ст., достаточно часто отмечались различные электролитные нарушения. Поэтому рекомендовать использование тиазидных и тиазидоподобных диуретиков у пациентов с тяжелой ХБП возможно только после проведения рандомизированных исследований с достаточной мощностью и при тщательном мониторинге электролитного состава сыворотки крови [40, 44].

На поздних стадиях ХБП (СКФ <20–30 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup>) для лечения АГ может быть эффективно использован петлевой диуретик с учетом интервала дозирования. Торасемид предпочтительнее за счет более высокой и более стабильной биодоступности, и, как правило,

он может вводиться один раз в день по сравнению с фуросемидом, который требует дозирования 2–3 раза в день. Диуретики в целом и тиазиды в частности связаны с гиперурикемией, но это не должно препятствовать их применению у пациентов с ХБП, учитывая частое присутствие гиперволемии. Следует соблюдать осторожность при необходимости применения антагонистов минералокортикоидных (альдостероновых) рецепторов у пациентов с ХБП по причине высокой вероятности гиперкалиемии [15]. Калийсберегающие диуретики обладают эффектом кардио- и нефропротекции за счет нивелирования неблагоприятных эффектов активированной РАAS. Данная группа препаратов может быть использована в сочетании с другими антигипертензивными препаратами, а также для купирования или предотвращения гипокалиемии на фоне применения петлевых или тиазидных диуретиков. Однако снижение СКФ ниже 60 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup> требует коррекции дозы препарата, а снижение СКФ ниже 30 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup> – полной его отмены из-за опасности развития побочных эффектов [40]. Поэтому при необходимости использования спиронолактона при ХБП должен быть тщательный регулярный мониторинг клиренса креатинина и уровня калия в организме [45, 46]. При этом сочетание калийсберегающих диуретиков с иАПФ, НПВП, сердечными гликозидами, гепарином, β2-адреноблокаторами резко увеличивает вероятность гиперкалиемии, повышения уровня креатинина и развития острого повреждения почек [40, 45, 47]. При этом не исключается использование спиронолактона у пациентов, находящихся на гемодиализе или перitoneальном диализе. В настоящее время проводится исследование ALCHEMIST, целью которого является получение доказательства снижения кардиоваскулярной и общей летальности при условии соблюдения строгого контроля плазменных уровней калия [40, 45].

Во многих научных исследованиях была показана связь между препаратами эритропоэтина (эритропоэтин-α) и повышением АД при ХБП. На поздних стадиях ХБП большинство пациентов имеют осложнение в виде анемии. При назначении препаратов эритропоэтина существует вероятность прямого сосудосуживающего эффекта и развития индуцированной эритропоэтином-α АГ. Однако основным механизмом является то, что некоторые пациенты с ХБП могут иметь ограниченную способность адаптироваться к быстрому увеличению объема эритроцитов из-за снижения СКФ, гипертрофии левого желудочка и снижения эластичности артерий. Поэтому при возможности в клинической практике необходимо соблюдать осторожность при использовании препаратов эритропоэтина у пациентов с резистентной АГ и следить за скоростью повышения гемоглобина у пациентов с плохо контролируемым АД [48].

### **Клинические рекомендации**

В сентябре 2021 г. в Республике Беларусь вышел новый клинический протокол, регламентирующий диагностику и лечение пациентов (взрослое население) с ХБП 5-й стадии методом гемодиализа, перitoneального диализа, а также лечение осложнений, связанных с ХБП 5-й стадии у пациентов, находящихся на различных видах хронического диализа [49]. Данный клинический протокол включил и лечение АГ у пациентов, находящихся на диализе.



Целевым АД у пациентов, получающих лечением методом диализа, считается значение ниже 140/90 мм рт. ст. Основным путем достижения и поддержания данного уровня АД является получение адекватной дозы диализа (гемодиализом  $Kt/V > 1,2$ ; перитонеальным диализом – недельного  $Kt/V > 1,7$ )\*, а также достижение пациентом «сухого веса» и ограничение потребления соли до 2–3 г в сутки.

Если диеты, достижения «сухого веса» и адекватного диализа недостаточно для контроля за АД, необходимо использовать антигипертензивные лекарственные препараты. Назначенная схема антигипертензивной терапии должна учитывать, выводится ли препарат во время диализа, и в случае выведения – назначать данное лекарство после сеанса диализа.

Согласно данным клиническим рекомендациям, для лечения АГ у пациентов, находящихся на постоянном гемодиализе (или перитонеальном диализе), могут быть использованы следующие группы препаратов: БРА (азилсартан, валсартан, ирбесартан, кандесартан, лозартан, телмисартан), иАПФ (каптоприл, эналаприл, лизиноприл, фозиноприл, периндоприл, рамиприл), бета-адреноблокаторы (карведилол, небиволол, атенолол, бисопролол, бетаксолол, метопролол, пропранолол), БКК (амлодипин, нифедипин с контролируемым высвобождением, верапамил, дилтиазем), препараты преимущественно центрального действия (метилдопа, моксонидин), альфа-адреноблокаторы (теразозин, доксазозин).

Данный клинический протокол не включает использование диуретиков, что, вероятно, обусловлено терминальной стадией ХБП у пациентов. Неоднозначный подход к использованию диуретиков у данной категории пациентов подтверждается и эпидемиологическими исследованиями, которые приводят большую вариабельность использования данных препаратов в отделениях диализа: от 0 до 83,9% [40, 41, 50].

Согласно результатам исследований, при сохранении у пациента на диализе резидуальной почечной функции применение петлевых диуретиков может иметь положительный эффект как в отношении сохранения или даже увеличения резидуальной почечной функции, так и повышения приверженности пациента к лечению. Пациенты, получающие лечение гемодиализом или перитонеальным диализом, имеют ряд клинических проблем в виде гипертензии, перегрузки объемом, отеков и в целом ряда кардиоваскулярных осложнений, увеличивающих риск смерти в 10 и более раз по сравнению с общей популяцией [40, 41]. В проспективном исследовании DOPPS, в котором приняли участие 16 420 пациентов, получающих лечение гемодиализом, было показано, что использование диуретиков в междиализные дни ассоциировалось с меньшим нарастанием массы тела между сессиями гемодиализа,

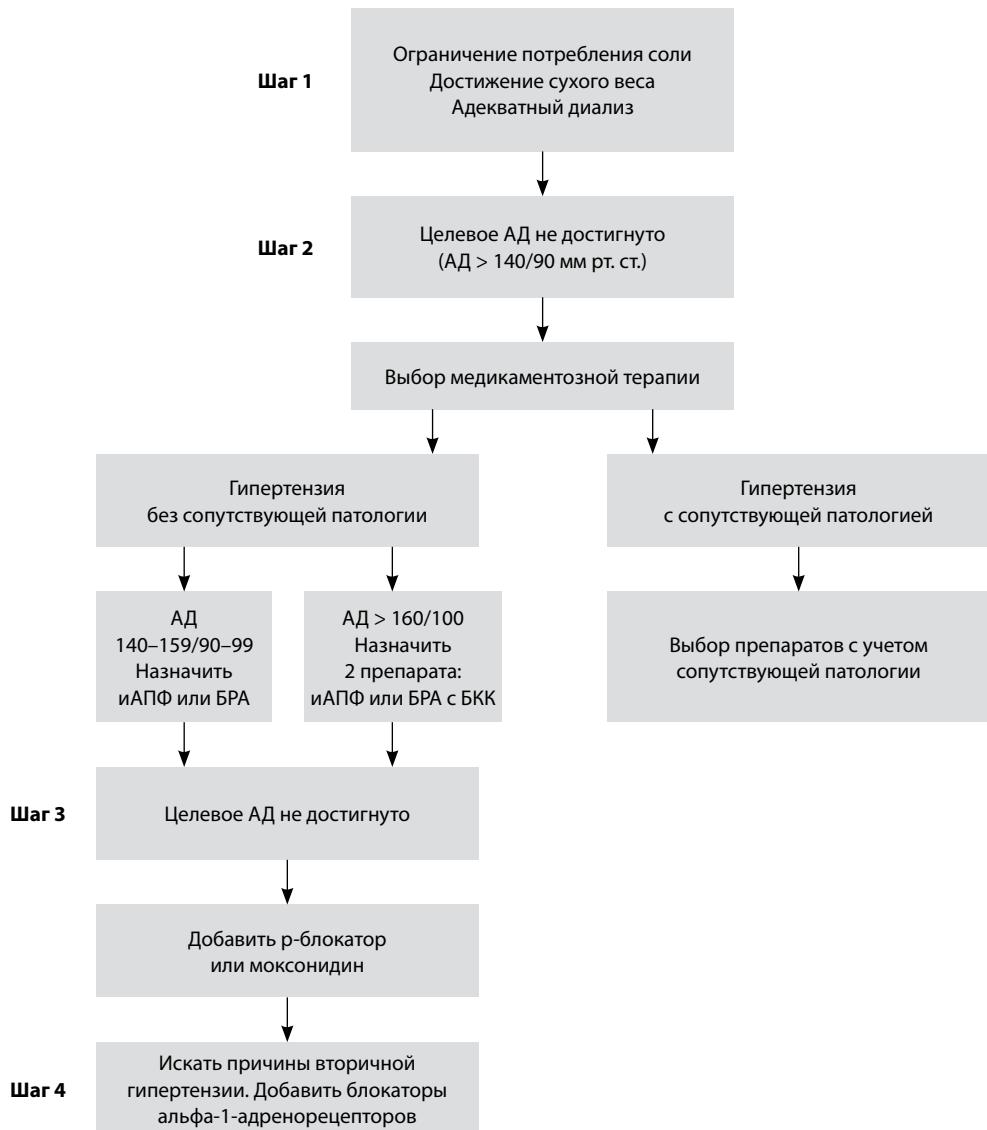
\* Количественная характеристика эффективности лечения методом программного гемодиализа выражается коэффициентом очищения  $Kt/V$  по мочевине: при проведении программного гемодиализа в режиме 3 раза в неделю минимальная доза  $Kt/V$  одного сеанса должна составлять не менее 1,2.

снижением частоты развития гиперкалиемии и двукратным увеличением резидуальной почечной функции в течение одного года по сравнению с пациентами, не получавшими петлевые диуретики [50]. Также применение петлевых диуретиков повышает комплаенс пациентов за счет возможности менее строго следить за ограничением жидкости и продуктов с содержанием калия [40].

Вышеуказанный клинический протокол включает следующий алгоритм лечения пациентов с АГ, находящихся на диализе (см. рисунок): при неэффективности диеты и других немедикаментозных методов лечения (например, отказ от курения и занятия адекватными физическими нагрузками) терапия должна быть дополнена лекарственными средствами с учетом сопутствующей патологии. При АД в пределах 140–159/90–99 мм рт. ст. предпочтение можно отдавать монотерапии препаратами, блокирующими РАAS (иАПФ или БРА). Если же АД выше 160/100, к указанным препаратам должны быть добавлены БКК. Если на данном шаге целевое АД не удается достигнуть, к лечению добавляют моксонидин или бета-адреноблокатор. Неэффективность лечения АГ тремя препаратами из вышеуказанных групп в максимально переносимых дозах указывает на наличие резистентной АГ. Несмотря на то, что поражение паренхимы почек само по себе может способствовать резистентности АГ, наличие ХБП не должно препятствовать поиску дополнительной причины вторичной гипертензии [15]. Также на данном этапе могут быть использованы альфа-адреноблокаторы.

Для пациентов с ХБП 5-й стадии, получающих лечение гемодиализом, характерны колебания АД и во время процедуры: у 10–15% пациентов регулярно встречается интрадиализная гипертензия. По результатам недавнего исследования интрадиализная гипертензия любой степени и интрадиализная гипотензия тяжелой степени могут существенно повышать риск смертности. Повышение АД во время диализа может быть связано с низкими уровнями альбумина и мочевины у пациента перед процедурой, что может способствовать небольшому снижению осмолярности и, как следствие, предотвращать снижение АД. Для решения данной проблемы помимо амбулаторного регулярного приема антигипертензивных препаратов может быть рекомендован пересмотр сухого веса пациента, даже если клинически нет признаков перегрузки объемом. Также следует рассмотреть возможность снижения содержания натрия в диализате, хотя долгосрочные эффекты этого вмешательства неясны [51, 52].

Для увеличения эффективности и безопасности антигипертензивного лечения пациентам в зависимости от стадии ХБП необходимо соблюдать специальную диету. На более ранних стадиях ХБП при отсутствии нефротического синдрома и других состояний, связанных с задержкой жидкости, рекомендуется соблюдать расширенный водный режим (употреблять не менее 2 л жидкости в сутки), в то время как у пациентов с нефротическим синдромом, с ХБП 5-й стадии объем жидкости должен быть минимально возможным. Независимо от стадии ХБП при наличии АГ рекомендована низкосолевая диета (менее 2 г соли в сутки), а при ХБП 3–5-й стадии – низкобелковая диета (0,6–0,8 г/кг сутки) [16]. Необходимо постоянно напоминать пациентам, находящимся на постоянном гемодиализе и принимающим иАПФ/БРА,



Алгоритм лечения артериальной гипертензии у пациентов на диализе

о необходимости соблюдения диеты с ограничением содержания калия и регулярном мониторинге уровня калия в сыворотке крови [6].

Таким образом, лечение АГ по мере снижения функции почек может представлять определенные трудности для клинициста. Поэтому необходимо выявлять предпосылки к развитию нефропатии и своевременно назначать адекватное антигипертензивное лечение с учетом нефро-протекции.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Klinicheskie rekomendacii «Diagnostika i lechenie arterial'noj gipertenzii pri khronicheskoy bolezni pochek» [Clinical guidelines "Diagnosis and treatment of arterial hypertension in chronic kidney disease]. Nauchnoe obshhestvo nefrologov Rossii. Assotsiaciya nefrologov Rossii. Moskva. 2014. 74 p.
2. Zueva T.V., Zhdanova T.V. (2020) Arterial'naya gipertenziya pri khronicheskoy bolezni pochek: sovremennoe sostoyanie problemy' [Arterial hypertension in chronic kidney disease: current state of the problem]. *Lechashhij vrach*. Available at <https://www.lvvrach.ru/2020/09/15437680>
3. Kalaitzidis R.G., Elsaf M.S. (2018) Treatment of Hypertension in Chronic Kidney Disease. *Curr Hypertens Rep.*, vol. 20 (8), pp. 64. doi: 10.1007/s11906-018-0864-0.
4. Peco-Antic A., Paripovic D. (2014) Renal Hypertension and Cardiovascular Disorder in Children With Chronic Kidney Disease. *Srp Arh Celok Lek.*, vol. 142 (1–2), pp. 113–117. doi: 10.2298/sarh1402113p.
5. Valika A., Peixoto A.J. Hypertension Management in Transition: From CKD to ESRD (2016) *Adv Chronic Kidney Dis.*, vol. 23 (4), pp. 255–61. doi: 10.1053/j.ackd.2016.02.002.
6. Horowitz B., Miskulin D., Zager P. Epidemiology of Hypertension in CKD (2015) *Adv Chronic Kidney Dis.*, vol. 22 (2), pp. 88–95. doi: 10.1053/j.ackd.2014.09.004.
7. Mann J.F., Schmieder R.E., McQueen M. et al. (2008) ONTARGET Investigators. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomized, double-blinded, controlled trial. *Lancet*, vol. 372, pp. 547–553. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61236-2.
8. Epstein M. (2009) Re-examining RAS-blocking treatment regimens for abrogating progression of chronic kidney disease. *Nat Clin Pract Nephrol*, vol. 5, pp. 12–13. doi: 10.1038/ncpneph0980.
9. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Clarke W.R., et al. for the Collaborative Study Group. (2001) Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*, vol. 345, pp. 851–860. doi: 10.1056/NEJMoa011303.
10. Amann K., Nichols C., Tornig J., Schwarz U., Zeier M., Mall G., Ritz E. (1996) Effect of ramipril, nifedipine, and moxonidine on glomerular morphology and podocyte structure in experimental renal failure. *Nephrol Dial Transplant*, vol. 11(6), pp. 1003–11.
11. Bova A.A. (2013) Kardioreal'nyj sindrom – sovremennoe sostoyanie problemy' [Cardiorespiratory syndrome – the current state of the problem]. *Medicinskie novosti*, no 6, pp. 27–33.
12. Horowitz B., Miskulin D., Zager P. (2015) Epidemiology of Hypertension in CKD. *Adv Chronic Kidney Dis.*, vol. 22 (2), pp. 88–95. doi: 10.1053/j.ackd.2014.09.004.
13. Ronco C., Haapio M., House A.A., Anavekar N., Bellomo R. (2008) Cardiorespiratory syndrome *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 52, pp. 1527–1539. doi: 10.1016/j.jacc.2008.07.051.
14. Ronco C., McCullough P., Anker S.D., Anand I., Aspromonte N., Bagshaw S.M. et al. (2010) Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) consensus group. Cardiorespiratory syndromes: Report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur. Heart J.*, vol. 31, pp. 703–711. doi: 10.1093/euroheart/ehp507
15. Braam B., Taler S.J., Rahman M., Fillous J.A., Greco B.A., Forman J.P., Reisin E. et al. (2017) Recognition and Management of Resistant Hypertension. *Clin J Am Soc Nephrol*, vol. 12 (3), pp. 524–535. doi: 10.2215/CJN.06180616.
16. Bakris G.L., Sarafidis P.A., Weir M.R. et al. (2010) Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*, vol. 375, pp. 1173–1181. doi: 10.1016/S0140-6736(09)62100-0
17. The GISEN Group. (1997) 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. *Lancet*, vol. 349, pp. 1857–63.
18. Wright J.T., Bakris G., Greene T. et al. (2002) Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA*, vol. 288, pp. 2421–31. doi: 10.1001/jama.288.19.2421.
19. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators (2000) Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICROHOPE substudy. *Lancet*, vol. 355, pp. 253–9.
20. Mann J.F.E., Schmieder R.E., McQueen M. et al. (2008) Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*, vol. 372, pp. 547–53. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61236-2.
21. Dombrovskij Ya. (2014) Moksonidin v terapii khronicheskoy bolezni pochek, assotsiirovannoj s arterial'noj gipertenziej [Moxonidine in the treatment of chronic kidney disease associated with arterial hypertension]. *Zhurnal Pochki*, vol. 8(2), pp. 59–62.
22. Shvezcov M.Yu., Bobkova I.N., Kolina I.B., Kamy'shova E.S. Pod red. Shilova E.M. (2012) Khronicheskaya bolez' pochek i nefroprotektivnaya terapija [Chronic kidney disease and nephroprotective therapy]. *Metodicheskoe rukovodstvo dlya vrachej*. Moskva, 83 c.
23. Leonova M.V. (2014) Organoprotektivnye effekty' ramiprila v lechenii arterial'noj gipertozii [Organoprotective effects of ramipril in the treatment of arterial hypertension]. *Consilium Medicum*, vol.16(1), pp. 7–12.
24. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group KDIGO (2012) Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int.*, Suppl 2, pp. 139–274.
25. Clase C.M., Barzilay J., Gao P., Smyth P., Schmieder R.E., Tobe Sh., Teo K.K., Yusuf S., Mann J.F.E. (2017) Acute change in glomerular filtration rate with inhibition of the renin-angiotensin system does not predict subsequent renal and cardiovascular outcomes *Kidney Int.*, vol. 91(3), pp. 683–690. Available at <https://doi.org/10.1016/HYPERTENSIONHA.118.12060>
26. Mugendi G.A., Mutua F.M., Natale P., Esterhuizen T.M., Strippoli G.F.M. (2020) Blokatory' kal'cziyev'kh kanalov u pacientov s khronicheskoy bolez'yu pochek, nuzhdayushhihsya v gemodialize [Calcium channel blockers in patients with chronic kidney disease requiring hemodialysis]. Perevod Bazaeva O.M. Osnovnaya Gruppa Kokrejnovskikh Obzorov: Kidney and Transplant Group. 2020.



27. Bidani A.K., Griffin K.A., Epstein M. (2012) Hypertension and Chronic Kidney Disease Progression: Why the Suboptimal Outcomes? *Am J Med*, vol. 125(1), pp. 1057–1062. doi: 10.1016/j.amjmed.2012.04.008
28. Bakris G.L., Weir M.R., Sehic M., Campbell B., Weis-NcNulty A. (2004) Differential effects of calcium antagonist subclasses on markers of nephropathy progression. *Kidney Int.*, vol. 65, pp. 1991–2002. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00620.x
29. Upadhyay A., Earley A., Haynes S.M., Uhlig K. (2011) Systematic review: blood pressure target in chronic kidney disease and proteinuria as an effect modifier. *Ann Intern Med*, vol. 154, pp. 541–548. doi: 10.7326/0003-4819-154-8-201104190-00335.
30. Bidani A.K., Griffin K.A., Williamson G., Wang X., Loutzenhiser R. (2009) Protective importance of the myogenic response in the renal circulation. *Hypertension*, vol. 54, pp. 393–398. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.133777
31. Moiseev V.S., Mukhin N.A., Kobalava Zh.D. i dr. (2014) Serdechno-sosudistyj rizik i khronicheskaya bolezнь pochek: strategii kardionefroprotekcii [Cardiovascular Risk and Chronic Kidney Disease: Strategies for Cardiorenoprotection]. *Klinicheskaya Nefrologiya*, vol. 2, pp. 4–29. Available at: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-8-7-37>
32. Hiremath S.B., Lokikere S.D. (2016) Carvedilol as nephroprotective agent: a meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*, vol. 5(3), pp. 769–74. doi: <http://dx.doi.org/10.18203/2319-2003.ijbcp20161517>
33. Murkamilov I.T., Sabirov I.S., Fomin V.V., Yusupov F.A. (2017) Beta-adrenoblokatory i renoprotekciya: vozmozhnosti karvedilola [Beta-blockers and renoprotection: the possibilities of carvedilol]. *Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii*, vol. 13(3), pp. 422–426. Available at: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-3-422-426>
34. Bakris G.L., Fonseca V., Katholi R.E., et al. (2004) Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA*, vol. 10, vol. 292(18), pp. 2227–36. doi: 10.1001/jama.292.18.2227
35. Bakris G.L., Hart P., Ritz E. (2006) Beta blockers in the management of chronic kidney disease. *Kidney International*, vol. 70(11), pp. 1905–13. doi: 10.1038/sj.ki.5001835
36. Littlewood K.J., Greiner W., Baum D., Zoellner Y. (2007) Adjunctive treatment with moxonidine versus nifrendipine for hypertensive patients with advanced renal failure: a cost-effectiveness analysis. *BMC Nephrol.*, vol. 24(8), pp. 9. Randomized controlled trial.
37. Hundemer G.L., Knoll G.A., Petrich W., Hiremath S., Ruzicka M., Burns K.D., Edwards C., Bugeja A., Rhodes E., Sood M.M. (2021) Kidney, Cardiac, and Safety Outcomes Associated With  $\alpha$ -Blockers in Patients With CKD: A Population-Based Cohort Study Am J Kidney Dis., vol. 77(2), pp. 178–189. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.07.018.
38. Jungers P., Ganeval D., Pertuiset N., Chauveau N. (1986) Influence of renal insufficiency on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of terazosin Am J Med., vol. 80(5B), pp. 94–9. doi: 10.1016/0002-9343(86)90860-0.
39. Kim G.H. (2004) Long-term adaptation of renal ion transporters to chronic diuretic treatment. *Am J Nephrol.*, vol. 24(6), pp. 595–605. doi: 10.1159/000082314.
40. Dyadyk A.I., Taradin G.G., Suliman Yu.V., Zborovskij S.R., Merkur'ev V.I. (2020) Diuretiki pri khronicheskoy bolezni pochek [Diuretics for chronic kidney disease]. *Arkhiv' vnutrennej medicziny*, no 1, 2020, pp. 10–20. doi: 10.20514/2226-6704-2020-10-1-10-20
41. Kumra R., Bargman J.M. (2014) A review of diuretic use in dialysis patients. *Adv Perit. Dial.*, vol. 30, pp. 115–119.
42. Roush G.C., Holford T.R., Guddati A.K. (2012) Chlorthalidone compared with hydrochlorothiazide in reducing cardiovascular events: Systematic review and network meta-analyses. *Hypertension*, vol. 59, pp. 1110–1117. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05122
43. Olde Engberink R.H., Frenkel W.J., van den Bogaard B., Brewster L.M., Vogt L., van den Born B.J. (2015) Effects of thiazide-type and thiazide-like diuretics on cardiovascular events and mortality: Systematic review and meta-analysis. *Hypertension*, vol. 65, pp. 1033–1040.
44. Sinha A.D., Agarwal R. (2015) Thiazide diuretics in chronic kidney disease. *Curr Hypertens Rep.*, vol. 17, pp. 13. doi: 10.1007/s11906-014-0525-x
45. Rossignol P., Frimat L., Zannad F. (2019) The safety of mineralocorticoid antagonists in maintenance hemodialysis patients: two steps forward. *Kidney Int.*, vol. 95(4), pp. 747–749. doi: 10.1016/j.kint.2018.12.006.
46. Sica D.A. (2011) Diuretic use in renal disease. *Nat. Rev. Nephrol.*, vol. 8(2), pp. 100–109. doi: 10.1038/nrneph.2011.175.
47. Whittaker C.F., Miklich M.A., Patel R.S., et al. (2018) Medication safety principles and practice in CKD. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 13, pp. 1738–1746. doi: 10.2215/CJN.00580118.
48. Boyle S.M., Berns J.S. (2014) Erythropoietin and Resistant Hypertension in CKD. *Semin Nephrol.*, vol. 34 (5), pp. 540–549. doi: 10.1016/j.semephrol.2014.08.008.
49. Klinicheskij protokol «Lechenie oslozhnenij, syazannyykh s khronicheskoy boleznyu pochek 5 stadii u pacientov (vzrosloe naselenie), nakhodyashchikhsya na razlichnykh vidakh khronicheskogo dializa» [Clinical protocol "Treatment of complications associated with stage 5 chronic kidney disease in patients (adults) on various types of chronic dialysis]. Minsk, 2021.
50. Bragg-Gresham J.L., Fissell R.B., Mason N.A. et al. (2007) Diuretic use, residual renal function, and mortality among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study (DOPPS). *Amer. J. Kidney Dis.*, vol. 49, pp. 426–431. doi: 10.1053/j.ajkd.2006.12.012.
51. Van Buren P.N., Inrig J.K. (2017) Special Situations: Intradialytic Hypertension/Chronic Hypertension and Intradialytic Hypotension. *Semin Dial.*, vol. 30 (6), pp. 545–552. doi: 10.1111/sdi.12631.
52. Van Buren P.N. (2017) Pathophysiology and Implications of Intradialytic Hypertension *Curr Opin Nephrol Hypertens.*, vol. 26 (4), pp. 303–310. doi: 10.1097/MNH.0000000000000334.

Подана/Submitted: 22.11.2021

Принята/Accepted: 23.11.2021

Контакты/Contacts: tatyanchak@mail.ru, irina.romanova@tyt.by, ksenia027@mail.ru