

DOI: 10.28996/2618-9801-2020-2-237-251

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

Часть 2. Заместительная почечная терапия  
(программный гемодиализ)

**Е.М. Зелтынь-Абрамов<sup>1,2</sup>, А.Ю. Земченков<sup>3,4</sup>**

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

<sup>2</sup> ФДПО ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, кафедра терапии, 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО "Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова" Минздрава России, кафедра внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии, 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

<sup>4</sup> ФГБОУ ВО "Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова" Минздрава России, кафедра нефрологии и диализа, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8

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

Part 2. Renal replacement therapy  
(maintenance hemodialysis)

**E.M. Zeltyn-Abramov<sup>1,2</sup>, A.Yu. Zemchenkov<sup>3,4</sup>**

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

<sup>2</sup> Chair of Therapy Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), 1 Ostrovitianov Str., 117997, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Department of Internal Diseases, Clinical pharmacology and Nephrology, North-Western State medical university named after I.I. Mechnikov, 41 Kirochnaya str., 191015, St.-Petersburg, Russian Federation

<sup>4</sup> Department of Nephrology and Dialysis, Pavlov First Saint Petersburg State medical university, 6/8 Lev Tolstoy str., 197022, St.-Petersburg, Russian Federation

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, гемодиализ, артериальная гипертензия, кардиоваскулярные риски, перегрузка объемом, задержка натрия, диализные стратегии, диетические ограничения, артериальная жесткость

### Резюме

Статья посвящена актуальным вопросам диагностики и лечения артериальной гипертензии (АГ) у пациентов на программном гемодиализе (ПГД). Анализируются особенности патогенеза формирования и прогрессирования АГ, присущие диализной популяции: персистирующая перегрузка объемом, задержка натрия, колебания волемического статуса, прогрессирующая артериальная жесткость. Подчеркивается необходимость учета клинической значимости других причин АГ: перманентной гиперсимпатикотонии, сохраняющейся гиперактивности ренин-ан-

Адрес для переписки: Зелтынь-Абрамов Евгений Мартынович  
e-mail: ezelty@mail.ru

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

гипотензин-альдостероновой системы. Важно учитывать побочные эффекты эритропоэз-стимулирующих препаратов, наличие у пациентов синдрома обструктивного апноэ сна. На основании данных многочисленных рандомизированных клинических исследований (РКИ), ряда согласительных документов и рекомендаций, представлены современные подходы к лечению АГ. Нефармакологические методы базируются на совершенствовании диализных и диетических стратегий, направленных на контроль волемии, предотвращение задержки натрия, достижения и удержания оптимального сухого веса. Перспективным представляется изменение стандартной процедуры ПГД в виде увеличения кратности или пролонгации диализных сессий, коррекция содержания натрия в диализном растворе в зависимости от его концентрации в плазме пациента. С точки зрения повышения эффективности диетических стратегий внимание уделяется приверженности пациентов к модификации образа жизни с учетом их психологических и социально-экономических предпочтений.

Медикаментозное лечение АГ подразумевает использование современных классов гипотензивных препаратов с учетом влияния ПГД на их фармакокинетику. Обсуждаются необходимые для адекватного контроля АГ диагностические модальности – Эхо-КГ – мониторинг для реалистической оценки гипертрофии левого желудочка, биоимпедансные исследования для этапного контроля сухого веса и УЗИ легких для объективизации перегрузки объемом. Среди дальнейших направлений указывается необходимость продолжения проведения масштабных РКИ для определения целевых показателей АГ и объективизации эффективности существующих методов лечения. В качестве расширения терапевтических и хирургических возможностей предлагается уделить внимание гипотензивным препаратам центрального действия, денервации почек, эмболизации почечных артерий и билатеральной нефрэктомии.

#### *Abstract*

The article is devoted to actual problem in the diagnosis and treatment of arterial hypertension (AH) in patients on maintenance hemodialysis (MHD). The features of AH pathogenesis and progression inherent in the dialysis population: persistent volume overload, sodium retention, fluctuations in the volemic status, and progressive arterial stiffness were analyzed. One should take into account the clinical significance of other, often underestimated, causes of hypertension in patients on MHD. Among them, the obstructive sleep apnea syndrome, which should be considered as resulting from a volume overload rather than morbid obesity. Side effects of erythropoiesis-stimulating drugs, permanent sympathetic overactivity and persistent hyperactivity of the renin-angiotensin-aldosterone system are also of clinical importance. The contemporary approaches to the treatment of AH are based on results of numerous randomized clinical trials (RCTs) and a number of consensus documents and recommendations. Nonpharmacological methods are based on the improvement of dialysis and dietary strategies aimed on volemia control, preventing sodium retention, achieving and maintaining optimal dry weight. Change in the standard regimen of MHD increasing the number of dialysis sessions per week and its duration, and correction of the dialysate sodium depending on patient's plasma sodium seem also promising. Among dietary strategies, attention should be paid to patients' commitment to lifestyle modification, taking into account their psychological and socio-economic preferences.

The pharmacological treatment of hypertension involves the use of modern classes of antihypertensive drugs, considering their pharmacokinetics on MHD, specific side effects and the risk of adverse cardiovascular events. The diagnostic modalities necessary for adequate control of AH are discussed: echocardiography – monitoring for realistic assessment of left ventricular hypertrophy, bio-impedance techniques for stepwise monitoring of dry weight and ultrasound of the lungs to objectify volume overload. Among the promising areas, the large-scale RCTs to determine the target parameters of hypertension and to objectify the effectiveness of existing treatment methods are needed. As an extension of therapeutic and surgical possibilities, it is proposed to pay attention to antihypertensive drugs of central action, renal denervation, renal artery embolization and bilateral nephrectomy.

*Key words:* chronic kidney disease, hemodialysis, hypertension, cardiovascular risks, volume overload, sodium retention, dialysis strategies, salt restriction, arterial stiffness

Частота встречаемости артериальной гипертензии (АГ) среди пациентов, находящихся на программном гемодиализе (ПГД) составляет 78-96%, и только в 30-38% случаев АГ считается медикаментозно контролируемой [1, 2].

#### **Особенности патогенеза АГ у пациентов, получающих лечение ПГД**

По мере прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) некоторые механизмы формирования и поддержания АГ, прежде всего – гиперактивация

симпатической нервной системы (СНС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), остаются неизменными. На стадии диализ-потребной ХБП ведущую роль в патогенезе АГ начинают играть два перманентно присутствующих в жизни пациента процесса – задержка натрия и перегрузка объемом. Возрастает значение других звеньев патогенеза формирования АГ додиализного периода – повышенной артериальной жесткости, эндотелиальной дисфункции (ЭД), оксидативного стресса (ОС), хронического воспаления, синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС), а также побочных эффектов эритропоэз-стимулирующих (ЭПО) препаратов [3]. Проявляются некоторые особенности центральной гемодинамики (ЦГД), связанные с функционирующей артериовенозной фистулой (АВФ) – повышение сердечного выброса (СВ) и разнонаправленные изменения системного сосудистого сопротивления (ССС). Усиливается влияние отягощенного коморбидного фона, особенно сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

### 1. Перегрузка объемом и натрием

В ряде исследований была продемонстрирована четкая взаимосвязь между перегрузкой объемом и неблагоприятными исходами. По данным самого крупного на настоящий момент рандомизированного клинического исследования (РКИ) установлено, что у пациентов с объемной перегрузкой, которую не удалось скорректировать в течение ближайших 3-х месяцев от начала ПГД, риск общей смертности на 26% превышает таковой у пациентов с компенсированным волемическим статусом [4].

По мере угасания функции почек и прекращения натриуреза основным патофизиологическим механизмом поддержания и прогрессирования АГ в диализной популяции является персистирующая задержка  $\text{Na}^+$  и жидкости, на фоне которых происходит нарушение осмотического гомеостаза, экспансия и накопление жидкости в сосудистом русле и внеклеточном пространстве [2, 5]. Так формируются предпосылки к перманентной гиперволемии (перегрузке объемом). Для поддержания гемодинамического баланса включаются компенсаторные механизмы: увеличение венозного возврата, СВ и СССР, что приводит к повышению системного артериального давления (АД) [2, 5].

До недавнего времени описанная последовательность событий считалась общепринятой парадигмой, в которой инициальная задержка  $\text{Na}^+$  и обусловленная ею гиперволемиа представлялись универсальным механизмом стойкого повышения АД [5]. Однако существует и другой путь формирования натрий-опосредованной АГ. В недавних публикациях, методом МРТ с использованием стабильного изотопа натрия ( $^{23}\text{Na}$ ) было объективизировано наличие большого количества резервуаров натрия в коже, мышцах (в т.ч. в миокарде) и соединительной ткани диализных пациентов. Объем depo-

нированного натрия колебался в зависимости от диализной сессии. Перед ее проведением отмечалась выраженная тканевая экспансия, после окончания – количество натрий-содержащих резервуаров существенно уменьшалось. Дальнейшее изучение этого феномена выявило высокую корреляцию количества тканевого натрия с АД. Однако, устранение избыточного объема жидкости из сосудистого русла (вплоть до нормализации волемического статуса) не приводило к полному удалению отложений натрия из тканей и, соответственно, к нормализации АД. Гипотетическим механизмом, объясняющим взаимосвязь тканевого накопления натрия и АГ, представляется реактивное воспаление, провоцирующее ОС и ЭД [6-9]. Следует подчеркнуть, что способность к экскреции  $\text{Na}^+$  и жидкости резко нарушена у пациентов и с сохраненной остаточной функцией почек. В результате, задержка  $\text{Na}^+$  и перегрузка объемом в той или иной степени присутствуют практически у всех пациентов, получающих лечение ПГД [10, 11]. Ответной реакцией организма является повышение секреции сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭВР, VEGF), способствующего секреции NO-синтазы (NO-с) и повышению клиренса натрия через лимфатические и кровеносные сосуды [12]. У диализных пациентов секреция СЭВР существенно снижена по сравнению со здоровыми людьми того же возраста, в результате даже осмотически нейтральное накопление  $\text{Na}^+$  в тканях становится триггером для повышения АД [13]. Таким образом, наряду с классическими представлениями о формировании и поддержании АГ вследствие задержки  $\text{Na}^+$  и жидкости в сосудистом кровеносном русле, необходимо учитывать активную роль резервуаров натрия в тканях, поддерживающих высокие показатели АД независимо от экстрацеллюлярного волемического статуса.

Возникает закономерный вопрос – достаточно ли учитываются колебания волемического статуса в определении степени гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), столь важного и широко используемого в исследованиях показателя? Общеизвестно, что ГЛЖ – независимый предиктор неблагоприятных исходов у пациентов с АГ, в том числе у пациентов с ХБП [14]. Выявление и определение выраженности ГЛЖ осуществляется методом эхокардиографии (Эхо-КГ) с учетом измерений толщины миокарда и размеров полости ЛЖ [15]. В период гиперволемии увеличиваются объемные характеристики полостей сердца (за счет избыточного объема жидкости в сосудистом русле) и толщина стенок ЛЖ (за счет депонирования натрия, «притягивающего» жидкость в миокард) – неизбежно, в консонансе с волатильностью волемического статуса, будет изменяться и расчетный показатель массы миокарда ЛЖ. Колебаниям подвержен также и индекс массы миокарда ЛЖ за счет изменений веса конкретного пациента.

## 2. Артериальная жесткость («преждевременное старение» сосудов)

По мере прогрессирования ХБП развиваются грубые нарушения кальций-фосфорного гомеостаза, которые приводят к кальцификации аорты и артерий эластического типа (легочная артерия, каротиды) [16, 17]. В условиях «уремической среды» активизируются ОС и ЭД, что, в сочетании с минеральными и костными нарушениями, заканчивается формированием артериосклероза. Введение пациента в диализную программу стимулирует иммунную систему опосредованно через рост концентрации провоспалительных цитокинов (ФНО, IL-6). В частности, состав диализата (короткие фрагменты бактериальной ДНК, эндотоксины и др.), проникая через мембраны, вызывает повышенную продукцию IL-6. Источниками хронического воспалительного ответа могут стать и полимерные материалы (центральные венозные катетеры, артериовенозные графты). Таким образом, под действием стойко повышенных уровней ФНО и IL-6 снижается активность NO-с, прогрессируют ЭД и ОС. Конечным результатом этих процессов становится ремоделирование артерий преимущественно эластического типа [18]. Артериальная жесткость, определяемая как повышение скорости распространения пульсовой волны в аорте (СРПВ), является важной детерминантой нестабильности междиализного АД [18-20]. В ряде исследований, посвященных изучению вклада артериальной жесткости в формирование и поддержание АГ, продемонстрировано:

- 1)  $AD_{сист}$ ,  $AD_{диаст}$  и  $AD_{пульс}$  ( $AD_{пульс} = AD_{сист} - AD_{диаст}$ ) увеличиваются прямо пропорционально росту СРПВ;
- 2) Эта закономерность наиболее ярко проявляется при изучении динамики  $AD_{сист}$  и  $AD_{пульс}$  в междиализном интервале;
- 3) Повышение СРПВ нивелирует циркадные колебания  $AD_{сист}$  и  $AD_{пульс}$ , результатом чего является формирование паттерна non dipper;
- 4) Показатели артериальной жесткости прямо пропорциональны длительности междиализного интервала и ассоциированы с междиализной прибавкой в весе [18-22].

## 3. Гиперактивация СНС и РААС

Патогенетическая роль гиперактивации СНС в развитии и поддержании АГ сохраняется и после начала ПГД. Почки, утратив свои основные функции, долгое время остаются источником мощной симпатической афферентации, поддерживающей гиперсимпатикотонию и, как следствие, высокие показатели АД. Практический интерес представляют данные Hausberg M. et al. и Di Daniele N. et al., свидетельствующие, что билатеральная нефрэктомия или денервация почек приводят к «драматическому» снижению АД у пациентов на ПГД [23, 24]. Другим установленным фактором, который подтверждает важную роль СНС в формировании АГ, является де-

фицит реналазы – фермента, метаболизирующего катехоламины и синтезирующегося в почках [25, 26]. В работе Desir G.V. et al. было выявлено существенное снижение концентрации реналазы у диализных пациентов по сравнению с контрольной группой того же возраста и пола, но с нормальной функцией почек [27]. Дефицит реналазы у пациентов с продвинутыми стадиями ХБП отчасти может объяснить сохраняющуюся гиперсимпатикотонию и обосновать поиск нового селективного гипотензивного препарата, избирательно нормализующего уровень катехоламинов [25-28].

Гиперактивация РААС часто наблюдается у пациентов на заместительной почечной терапии (ЗПТ). Повышенная активность ренина плазмы, приводящая к повышению АД, может быть обусловлена колебаниями уровня натрия и калия [29, 30]. Результаты исследований демонстрируют значительное увеличение активности ренина и концентрации альдостерона плазмы в междиализных интервалах. Эта активность предположительно связана с остаточной функцией нефронов – их способностью реагировать на острые колебания Na-зависимого внутрисосудистого волемического статуса в ответ на ультрафильтрацию (УФ) [29, 30]. Тем не менее, вклад РААС в поддержание АГ на стадии ХБП 5Д не так значителен, как в додиализный период. Стабилизация волемического статуса, коррекция белково-энергетической недостаточности и системного воспалительного ответа более эффективны в плане нормализации активности ренина плазмы и концентрации альдостерона, чем назначение ингибиторов ангиотензин превращающего фермента (и-АПФ) или блокаторов ренин-ангиотензиновых рецепторов (БРА).

## 4. Синдром обструктивного апноэ сна

СОАС широко распространен среди диализных пациентов. В отличие от общей популяции основной причиной его развития является не морбидное ожирение, а суточные колебания волемического статуса в междиализном интервале. В положении лежа избыточный объем жидкости перемещается вверх до мягких тканей шеи, вызывая существенное увеличение сопротивления в верхних дыхательных путях [31, 32]. В результате развивается симптомная ночная гипоксемия, приводящая к ряду последствий: нарушается циркадный ритм АД с формированием паттернов non dipper или night peaker, прогрессирует развитие ГЛЖ, регистрируются потенциально жизнеопасные нарушения ритма и проводимости [31-33]. По сравнению с пациентами, находящимися на додиализных стадиях ХБП, риск развития трудно-контролируемой АГ при наличии сопутствующего СОАС увеличивается более, чем в 7 раз [34]. Снижение этого риска находится в прямой зависимости от эффективности контроля волемического статуса [32]. Таким образом, с практической точки зрения необходимо учитывать, что СОАС на ПГД – след-



Рис. 1. Основные звенья патогенеза формирования артериальной гипертензии у пациентов на ПГД

Fig. 1. The main components of hypertension pathogenesis in patients on maintenance hemodialysis

ствии перегрузки объемом, а не осложнение морбидного ожирения, и может встречаться у пациентов с нормальным индексом массы тела.

### 5. Эритропоэз-стимулирующие препараты

АГ является обычным, но часто недооцениваемым побочным эффектом применения ЭПО-стимулирующих препаратов [35]. Лечение рекомбинантным эритропоэтином сопровождается повышением уровня циркулирующего эндотелина-1, что приводит к усугублению ЭД. В результате нарушается баланс вазодилатация/вазоконстрикция в пользу последней, повышается чувствительность эндотелия к прессорным эффектам ангиотензина II и норадреналина [36-39]. Повышение дозировок ЭПО-стимулирующих препаратов и целевых уровней гемоглобина могут закончиться увеличением вязкости крови, также приводящим к прогрессированию ЭД и формированию предпосылок для тромботических осложнений [40, 41]. Основные патогенетические механизмы формирования АГ представлены на Рисунке 1.

### Методология измерения АД.

#### Фенотипы АГ.

#### Целевые показатели АД

Методология измерения и фенотипирование АД, изложенные в части 1, в полной мере распространяются на диализную популяцию. Следует отметить, что ночные паттерны циркадного ритма (non dipper и night peaker) характерны для 82% пациентов на ПГД [1]. Кроме того, проведение самой процедуры ГД в ночное время суток может вызывать

клинически значимые нарушения нормальной хронобиологии АД.

В более широком плане, процедура диализа существенно влияет на интерпретацию показателей АД в целом. Так, у пациентов часто наблюдается высокий фоновый уровень тревожности перед началом диализа, обусловленный страхом перед пункцией АВФ, ожиданием боли, опасением, будет ли полноценно работать сосудистый доступ и т.д. Часто фиксируются значительные интрадиализные колебания АД, связанные с быстрым изменением параметров центральной гемодинамики (ЦГД) в результате изменений волемического статуса. АД непосредственно в диализном зале измеряется в достаточно напряженные периоды начала и окончания сессии без должного внимания к стандартизации измерений. Основной целью измерения АД является оценка гемодинамической стабильности пациента в ходе сеанса ГД, а не диагностика АГ как таковой. Поэтому измерения АД в диализном зале носят скорее ситуационный характер, их не следует использовать в качестве эпидемиологических данных [2]. Более информативными как с эпидемиологической, так и с прогностической точек зрения представляются результаты домашних измерений АД у пациентов диализных центров [42]. Необходимо подчеркнуть, что домашнему измерению АД отдается предпочтение в текущих международных рекомендациях и для общей популяции [43]. Применительно к диализным пациентам подобный подход имеет ряд дополнительных клинических и эпидемиологических преимуществ. По сравнению с перидиализными данными, домашние измерения АД позволяют точ-

Таблица 1 | Table 1

Пороговые показатели АД в зависимости от метода измерения		
Thresholds and methods of BP measurements		
Способ измерения АД	Пороговые показатели АД	Комментарии
Домашнее	135/85 ммHg	Период измерений – 6 междиализных дней, измерения проводятся утром и вечером, после 5-ти минутного отдыха, в положении сидя, рука и спина пациента должны быть расслаблены, проводится 2 последовательных измерения с интервалом в 1-2 минуты
СМАД	130/80 ммHg	СМАД проводится во 2-й междиализный день (24 ч) или включая следующий диализный день без анализа показателей АД во время процедуры ГД (44 ч)
Офисное	140/90 ммHg	Проводится как минимум – 3 измерения во 2-й междиализный день. Не учитываются данные измерений непосредственно до начала и после окончания диализной сессии

нее диагностировать междиализную АГ, особенно с использованием СМАД в качестве референтной методики. Показатели домашнего АД более стабильны, так как не зависят от перипроцедурных проблем. Данные ряда РКИ, обобщенные и проанализированные Agarwal R. et al., свидетельствуют о том, что динамика показателей домашнего АД, полученных с использованием СМАД, позволяет объективизировать реальную распространенность АГ и эффективность гипотензивной терапии в диализной популяции, в отличие от перидиализных измерений [44-46]. Следует отметить, что применение СМАД в качестве золотого стандарта диагностики имеет свои практические ограничения: 1) техническая невозможность применения этой методики у пациентов, перенесших многочисленные попытки создания и реконструкции АВФ и/или имплантации сосудистых протезов; 2) плохая субъективная переносимость СМАД, особенно в случаях исходных нарушений сна; 3) недоступность данной методики в ряде диализных центров из-за экономических и страховых ограничений [2].

Недооценка методологии измерения АД у диализных пациентов привела к неоднозначности интерпретации взаимосвязи показателей АД и кардиоваскулярных событий, включая смертность от ССЗ. Так, ряд исследователей полагал, что снижение перидиализного АД не всегда может приводить к улучшению выживаемости [47, 48], а по мере роста цифр АД<sub>сист</sub> не наблюдается увеличение показателей смертности и кардиоваскулярных событий [49-52]. Модель U-образной (реверсивной) зависимости предполагала, что до определенного момента смертность снижается параллельно снижению показателей АД, дальнейшее же снижение АД приводит к росту смертности [48, 50, 52].

В настоящее время концепция реверсивной эпидемиологии подвергается аргументированной критике, прежде всего, на концептуальном уровне: перидиализные показатели АД отражают только процедурные риски и не могут быть экстраполированы на всю диализную популяцию. В этой логике большой практический интерес представляет анализ

двух диализных ветвей РКИ CRIC. В ветви, где было доступно только перидиализное АД, его связь с риском летальных исходов от ССЗ была U-образной. В ветви, где были доступны междиализные показатели, эта связь оказалась линейной, как и в общей популяции [53]. Аналогичные взаимосвязи были продемонстрированы и в более позднем анализе: U-образная для преддиализного АД и линейная (общепопуляционная) – для домашнего [54].

Также важными представляются результаты масштабных РКИ, включивших в себя суммарно более 55 тысяч диализных пациентов [55, 56]. В качестве анализируемого показателя, помимо АД<sub>сист</sub>, изучалось АД<sub>пульс</sub>. В результате оказалось, что АД<sub>пульс</sub> сильно коррелирует с ростом смертности: с увеличением АД<sub>пульс</sub> на каждые 10 мм рт.ст. смертность увеличивалась на 12%, при этом, показатели АД<sub>сист</sub> демонстрировали обратную (реверсивную) связь со смертностью [55]. Важность включения в анализ показателя АД<sub>пульс</sub> была подтверждена следующим образом: с неблагоприятными исходами коррелировали совокупные высокие показатели АД<sub>сист</sub> и низкие показатели АД<sub>диаст</sub> [56]. По данным Dekker M. et al., низкое преддиализное АД ассоциируется с повышенной летальностью только у пациентов, пребывающих в дефиците внеклеточной жидкости (по данным биоимпеданса <-1,1 л) и в гипергидратации (>+1,1 до +2,5 л), тогда как у нормоволемических пациентов низкое АД (<110 мм рт.ст.) ассоциируется с лучшей выживаемостью [57]. Таким образом, недооценка места и времени измерения АД (домашнее и междиализное), отсутствие анализа колебаний АД<sub>диаст</sub> и АД<sub>пульс</sub> может привести к ошибочной трактовке данных и формированию неверных подходов к назначению гипотензивной терапии.

В настоящее время целевые цифры АД для диализной популяции окончательно не определены. В качестве «рабочих» рекомендуются показатели, разработанные экспертами ERA-EDTA и Европейского консенсуса специалистов ESC/ESH – European society of cardiology/European society of hypertension [2, 43] (Табл. 1).

## Особенности лечения АГ у диализных пациентов

### Немедикаментозное лечение АГ

Основная цель немедикаментозного лечения АГ у пациентов, находящихся на ПГД, – устранение избытка натрия и перегрузки объемом. Данные факторы не только широко распространены, но и потенциально модифицируемы. Важность такого подхода подчеркивается тем, что более половины диализных пациентов находится в состоянии хронической перегрузки объемом, примерно у 35% отмечается междуализная прибавка веса (МПВ), превышающая 3,5% [4, 58].

Персонализация подходов к корректировке сухого веса и выработке оптимальных диетических и диализных стратегий является главным направлением нефармакологического лечения АГ у пациентов на ПГД [2, 5, 59, 60].

#### 1. Корректировка сухого веса

Достижение целевого (оптимального) сухого веса остается сложной и, отчасти, нерешенной задачей [61]. В настоящее время отсутствует общепринятое, консенсусное, определение сухого веса. Agarwal R. et al. предлагают определять сухой вес как минимальный постдиализный вес, хорошо переносимый пациентом при полной стабилизации волемического статуса [61, 62]. Гиперволемиа часто вызывает симптоматику, резко снижающую качество жизни пациентов: падение толерантности к физическим нагрузкам, одышку, повышенную утомляемость [63]. В типичных случаях специфические клинические признаки достижения пациентом «идеального» сухого веса отсутствуют. На практике корректировка сухого веса происходит в большей степени на основании субъективных жалоб пациента и противоречивой клинической картины, нежели с использованием объективизирующих инструментальных методик. Широкое внедрение в повседневную работу диализных центров инструментальных методов контроля волемии: биоимпедансных методов, динамической ультразвуковой оценки легких (В-линии) и диаметра нижней полой вены, включая степень ее коллабирования, а также определение биомаркеров гиперволемии позволит более объективно оценить реальную задержку жидкости и установить целевой сухой вес конкретного пациента.

Достижение целевого сухого веса, минимизация МПВ приводят к стабилизации показателей АД и, как минимум, не увеличивают потребность пациентов в гипотензивных препаратах [64, 65]. В случае отсутствия эффективного контроля этих показателей, т.е. при сохранении перманентной перегрузки объемом, существенно возрастают риски осложнений ССЗ и смертности от них [4, 66].

## 2. Диализные стратегии

Достижение и удержание оптимального сухого веса невозможны без адекватного контроля волемического статуса пациента, находящегося на ПГД [2, 5]. Впервые вклад гиперволемии в формирование АГ у диализного пациента был продемонстрирован Scribner В.Н. et al. в 1960 [67]. С этого времени коррекция волемического статуса находится в фокусе внимания специалистов, занимающихся ЗПТ, и по-прежнему остается одним из главных вызовов для врача и пациента [5].

В настоящее время в Европе общепринятой стратегией является проведение диализных сессий не реже 3-х раз в неделю и не короче 4-х часов [2, 68]. Эта модальность ПГД направлена прежде всего на стабилизацию волемического статуса. Отдельные группы пациентов получают ПГД с более длительным междуализным интервалом, что зависит от сохранности остаточной функции почек [68, 69]. Рекомендуемая продолжительность диализной сессии составляет в среднем 210-235 мин [70-72].

Пролонгация диализной сессии позволяет лучше контролировать АД у пациентов с трудно корригируемой АГ, увеличение же объема УФ без пролонгации диализа часто приводит к развитию интрадиализной нестабильности гемодинамики и создает дополнительные риски кардиоваскулярных событий [73]. Повышение кратности или продолжительности процедуры ГД приводит к оптимальному контролю волемического статуса и АД [73-77]. Существуют данные, согласно которым режимы ГД 3 раза в неделю по 8 часов или 6 раз в неделю по 4 часа позволяют эффективно контролировать волемический статус и АД, достигая оптимальный сухой вес и избегать интрадиализной нестабильности гемодинамики [73-75, 78]. В одном из исследований дополнительно было отмечено снижение общей смертности на 12% в группе пациентов, получавших ГД 6 раз в неделю в течение 1,5-2,75 ч по сравнению с группой пациентов, находящихся на стандартной программе [78]. Таким образом, наиболее перспективной стратегией представляется увеличение кратности диализных сессий (6 раз в неделю) или их пролонгация до 8 часов [73-76, 79]. Интересно, что совмещение этих подходов не привело к ожидаемому удвоению положительных результатов. Согласно данным исследования FHN Nocturnal Trial, летальность в группе пациентов с ГД 6 раз в неделю длительностью более 6 часов существенно превышала летальность в группе на стандартной программе [80].

Адекватность контроля волемического статуса и сухого веса напрямую зависит от УФ. Риск развития кардиоваскулярных событий и смертности от них повышается по мере увеличения УФ >13 мл/час/кг [81]. Избыточный объем УФ может спровоцировать интрадиализную гипотензию, влекущую за собой органную гипоперфузию и ише-

мию миокарда, головного мозга, кишечника [82-87]. Развитие интрадиализной гипотензии часто протекает с соответствующей симптоматикой и требует неотложной коррекции: прекращения УФ, введение солевых Na-содержащих растворов. Это может вернуть пациента в исходное состояние гиперволемии и/или вызвать рикошетный подъем АД в междиализный период. Примечательно, что снижения темпа УФ  $< 6$  мл/час/кг при стандартной диализной программе не позволяет достичь целевого волемического статуса [88]. Ряд исследователей полагает, что оптимальная скорость УФ должна находиться в диапазоне 6-13 мл/час/кг. Такой подход позволяет эффективно контролировать волемический статус и минимизировать количество эпизодов нестабильной гемодинамики в ходе стандартной диализной сессии [82-88].

Эффективность контроля АД зависит не только от стабилизации волемического статуса. Не менее важным является достижение оптимального содержания  $\text{Na}^+$  в диализирующем растворе [2]. Исторически высокая концентрация  $\text{Na}^+$  в диализирующем растворе применялась для предотвращения гемодинамической нестабильности и ряда других побочных эффектов (дизэквилибриум, тошнота, рвота, судороги и др.) [89, 90]. Результаты последующих исследований показали, что высокая концентрация  $\text{Na}^+$  в диализирующем растворе приводит к увеличению МПВ и постоянной жажды. Последний симптом снижает качество жизни пациентов и отрицательно сказывается на пищевом рационе, приводя, в конечном итоге, к хронической перегрузке объемом [91, 92].

В исследовании Munoz Mendoza J. et al. при средней концентрации  $\text{Na}^+$  в диализирующем растворе 140 мэкв/л у 90% пациентов отмечался рост его содержания в сыворотке крови в ходе диализной сессии, а после нее отмечались выраженные МПВ и жажда. Увеличение МПВ требовало более агрессивного режима УФ в ходе следующего сеанса ГД, что, в свою очередь, приводило к развитию интрадиализной гипотензии, вынужденному повышению концентрации  $\text{Na}^+$  в диализирующем растворе и, в конечном итоге, к повышению АД в междиализном интервале [93]. Для предотвращения подобной ситуации предлагается индивидуальный подбор концентрации  $\text{Na}^+$ , исходя из его показателей в сыворотке крови перед началом очередной процедуры ГД [91, 93]. Этот подход оказался эффективным не только в плане снижения МПВ, купирования жажды, предотвращения интрадиализной гипотензии, но и в отношении снижения АД в междиализном интервале [85, 94]. В диализных центрах, использующих стандартную, одинаковую для всех концентрацию  $\text{Na}^+ \geq 140$  мэкв/л, частота встречаемости АГ существенно выше, чем в центрах, применяющих индивидуализированный подбор [95]. Таким образом, не существует единой, подходящей всем пациентам концентрации  $\text{Na}^+$  в диализиру-

ющем растворе. Ее снижение до уровня преддиализной сывороточной концентрации у пациентов с АГ приводит к уменьшению МПВ, купированию жажды и обеспечивает эффективный контроль АД, не увеличивая риски перипроцедурной нестабильности гемодинамики [2].

Подводя итоги, эффективность диализной стратегии определяется оптимальным расчетом и контролем сухого веса, выбором безопасного режима УФ и адекватным индивидуальным подбором концентрации  $\text{Na}^+$  в диализирующем растворе [2, 91, 92, 95].

### 3. Диетические стратегии

Диетические стратегии, направленные на уменьшение потребления соли и жидкости, являются важной составляющей эффективного контроля сухого веса и волемического статуса [2, 96-98]. Ограничение содержания натрия в рационе входит во все действующие Рекомендации по лечению АГ как важный элемент модификации образа жизни пациентов. Целевое суточное потребление натрия не должно превышать 100 ммоль (2,4 г натрия, в пересчете на пищевую соль,  $\text{NaCl} - 6$  г), независимо от этиопатогенетических причин развития АГ [43]. Принимая во внимание высокую чувствительность АД к концентрациям  $\text{Na}^+$  в диализной популяции, рекомендуемое количество потребляемого натрия не должно превышать 65 ммоль (1,5 г Na или 4 г соли) [2, 99, 100]. Результаты ряда исследований убедительно демонстрируют, что жесткое и последовательное ограничение соли в пищевом рационе позволяет снизить МПВ, достичь оптимального сухого веса, существенно уменьшить жажду и эффективно контролировать АД [99-102]. К сожалению, приверженность пациентов к диетическим ограничениям крайне невысока в силу целого ряда психологических и социально-экономических факторов. Среди них выделяются: сформированные социокультурные особенности пищевого поведения, зачастую напрямую связанные с экономической статусом пациента или страны его проживания (например, специфичность «национальных» кухонь, отсутствие привычки готовить из сырых, лишенных Na-содержащих консервантов продуктов, приверженность к ресторанному питанию или фаст-фуду), возраст, отношение к диализу как к панацее от последствий разрушительных пищевых привычек, низкая эффективность служб социальной и психологической поддержки [102-104].

#### *Медикаментозное лечение АГ в диализной популяции*

Большинство пациентов на ПГД нуждается в назначении гипотензивной терапии, независимо от применяемых диализных и диетических стратегий. Результаты ряда РКИ и последующие метаанализы подтвердили необходимость и обоснованность



применения гипотензивной терапии как с точки зрения надежности контроля АД, так и обеспечения кардиопротекции [105-114]. Основные классы гипотензивных препаратов могут быть использованы в диализной популяции с учетом особенностей их фармакокинетики в условиях ЗПТ [115, 116].

### 1. Применение диуретиков

Имеются определенные противоречия, касающиеся показаний к назначению диуретиков. Большинство европейских экспертов полагает, что они неэффективны у пациентов на ПГД [115-117] и могут ограниченно применяться в случаях сохранения остаточной функции почек [2, 118, 119]. Североамериканские эксперты полагают возможным в ряде случаев продолжить назначение петлевых диуретиков, несмотря на утрату остаточной функции почек, с целью контроля волемического статуса, МПВ и уровня калия крови [120-122]. Для окончательного суждения о месте диуретиков в комплексном лечении АГ у диализных пациентов необходимо проведение масштабных РКИ.

### 2. Бета-блокаторы (ББ)

Гиперактивация СНС является сильным предиктором внезапной сердечной смерти и других кардиоваскулярных событий в диализной популяции [117, 123]. В этой логике ББ показаны широкому кругу пациентов с учетом их гипотензивных и кардиопротективных свойств. Так, применение ББ (карведилол) ассоциируется со снижением риска внезапной смерти, улучшением систолической функции ЛЖ и снижением количества госпитализаций в диализной популяции [124, 125]. Применение ББ (атенолол) по сравнению с и-АПФ (лизиноприл) привело к снижению более, чем в 2 раза частоты встречаемости инфаркта миокарда (ИМ), инсульта и обострений сердечной недостаточности (СН), требующих госпитализаций [105]. Кроме того, атенолол оказался более эффективным и с точки зрения контроля АД [105].

Практический интерес вызывают результаты пилотного исследования Inrig J.K. et al., в котором изучалось влияние карведилола на частоту встречаемости интрадиализной АГ. Применение этого препарата привело не только к существенному снижению эпизодов интрадиализной гипертензии, но и к снижению АД<sub>сис</sub> в междиализном интервале в среднем на 7 мм рт.ст. [126].

Эффективность ББ существенно зависит от их клиренса в ходе диализной сессии. По мнению ряда экспертов, предпочтение следует отдавать недиализруемым препаратам, поскольку их протективный эффект сохраняется в ходе процедуры диализа [127, 128]. Поэтому наиболее изучаемым и рекомендуемым для диализной популяции ББ является карведилол – препарат, обладающий дополнительным вазодилататорным действием и не подвергающийся элиминации в ходе диализной сессии [2, 105, 126, 129].

### 3. Блокаторы РААС (и-АПФ, БРА)

Блокаторы РААС широко применяются в качестве препаратов первой линии для лечения АГ во всем мире [43, 130]. Однако их эффективность у диализных пациентов не так очевидна, как в общей популяции пациентов с АГ. Результаты крупного РКИ, посвященного применению и-АПФ (фозиноприл), не продемонстрировали преимуществ препарата в отношении предотвращения смертельных и не смертельных кардиоваскулярных событий, по сравнению с плацебо [106]. Три последовательно проведенных в Японии РКИ, изучавших гипотензивные и кардиопротективные эффекты БРА сравнительно с другими гипотензивными средствами, дали противоречивые результаты. Риски развития кардиоваскулярных событий оказались ниже в группе, получавшей БРА [107, 108]. Однако данные, полученные в ходе самого масштабного на сегодняшний день РКИ (469 пациентов, срок наблюдения – 3,5 года), эту закономерность не подтвердили. При одинаковой эффективности контроля АД частота встречаемости ИМ, инсульта, необходимости реваскуляризации миокарда и общей смертности были примерно одинаковы в леченной и контрольной группах [109]. Последующий метаанализ проведенных исследований позволил авторам сделать заключение, что эффективная кардиопротекция в диализной популяции определяется успешностью гипотензивной терапии как таковой, а не назначением БРА [131]. В практическом применении блокаторов РААС необходимо учитывать также возможность их элиминации в ходе ГД. С этой точки зрения применение БРА представляется более эффективным, т. к. большинство препаратов этой группы не диализируются [127, 132].

### 4. Антагонисты кальция (а-Са)

Дигидропиридиновые а-Са обладают мощным гипотензивным эффектом и широко применяются в диализной популяции, в том числе у пациентов, находящихся в состоянии перегрузки объемом [2, 133]. Тем не менее, к настоящему времени не проведены масштабные РКИ, посвященные изучению гипотензивных и кардиопротективных свойств а-Са на больших выборках диализных пациентов [2]. В ряде небольших исследований продемонстрировано их положительное влияние на частоту встречаемости инсультов, ИМ и коронарных реваскуляризаций по сравнению с плацебо [110]. Собственно гипотензивный эффект а-Са (амлодипин) как минимум не уступает таковому блокаторов РААС [134]. Применение недигидропиридиновых а-Са в диализной популяции не изучено, есть мнение экспертов, что показания к их назначению не отличаются от таковых для общей популяции пациентов с АГ [2]. Примечательно, что фармакокинетика а-Са не зависит от степени тяжести ХБП, препараты этой группы не элиминируются диализом и могут эффективно применяться в режиме 1 раз в сутки [127].

## 5. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМР)

Положительные кардиопротективные эффекты АМР (спиронолактон) продемонстрированы в ряде исследований [111, 112, 135]. Особый интерес представляют данные, касающиеся выраженного протективного действия АМР в отношении внезапной сердечной смерти среди диализных пациентов [112]. Применение АМР сопряжено с высоким риском гиперкалиемии, что может нивелировать положительные эффекты данной группы препаратов. В частности, терапия эплереноном значительно повышает частоту встречаемости гиперкалиемии при сохранении положительных кардиопротективных свойств [136]. Окончательное суждение об эффективности и безопасности АМР и их месте в комплексной гипотензивной терапии, вероятно, будет возможно после публикации результатов масштабных РКИ ALCHEMIST и ASHIEVE [137, 138].

### Заключение

АГ у диализных пациентов представляет собой сложную клиническую проблему, являющуюся предметом пристального изучения ряда специалистов (нефрологи, кардиологи, организаторы РКИ). В фокусе внимания находятся истинная распространенность и прогностическая значимость АГ, методология измерения АД и его целевые цифры, выбор оптимальной лечебной стратегии. Современные подходы к лечению АГ включают в себя нефармакологические вмешательства (оптимальный контроль волеми и баланса натрия) и собственно гипотензивную лекарственную терапию. Совершенствование обоих подходов требует проведения масштабных РКИ для определения целевых показателей АД, объективизации эффективности существующих методов лечения, определения места ряда диагностических модальностей в лечебных алгоритмах (динамический ЭхоКГ-мониторинг, биоимпедансные исследования, УЗ легких, маркеры волеми), расширения медикаментозного и хирургического арсенала (гипотензивные препараты центрального действия, денервация почек, эмболизация почечных артерий, билатеральная нефрэктомия).

Прямая экстраполяция действующих рекомендаций по лечению АГ не всегда применима к диализной популяции в силу целого ряда перманентно присутствующих обстоятельств. С одной стороны, жизнь пациента полностью подчиняется маятниковобразному ритму диализной программы, жестким пищевым и поведенческим ограничениям. Принятие такой парадигмы часто встречает серьезное психологическое сопротивление, вызванное протестом против навязанного некомфортного и «антифизиологического» образа жизни. В результате формируется низкая комплаентность пациента, обесценивающая

усилия врача. С другой стороны – сам врач может недооценивать тот факт, что один и тот же пациент в разные фазы диализной программы демонстрирует зачастую диаметрально противоположные гемодинамические и метаболические профили, во многом определяющие уровень АД. Выходом из данной ситуации представляется взвешенный персонализированный врачебный подход, основанный на понимании уникальности среды формирования АГ у пациентов на ПГД.

*Авторы не имеют конфликта интересов*

*The authors declare no conflict of interests*

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

### Список литературы

1. Agarwal R., Nissenson A.R., Batlle D. et al. Prevalence, treatment, and control of hypertension in chronic hemodialysis patients in the United States. *Am J Med.* 2003; 115(4): 291-97. doi: 10.1016/s0002-9343(03)00366-8.
2. Sarafidis P.A., Persu A., Agarwal R. et al. Hypertension in dialysis patients: A consensus document by the European Renal and Cardiovascular Medicine (EURECA-m) working group of the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) and the Hypertension and the Kidney Working Group of the European Society of Hypertension (ESH). *Nephrol Dial Transplant*, 2017; 32(4): 620-4. doi: 10.1093/ndt/gfw433.
3. Sarafidis P.A., Bakris G.L. Kidney disease and hypertension. In: G Lip, J Hall, eds. *Comprehensive Hypertension*. London: Mosby Elsevier, 2007, 607-619.
4. Zoccali C., Moissl U., Chazot C. et al. Chronic fluid overload and mortality in ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2017; 28: 2491-2497. doi: 10.1681/ASN.2016121341.
5. Flythe JE, Bansal N. The relationship of volume overload and its control to hypertension in hemodialysis patients. *Semin Dial.* 2019;32(6):500-506. doi:10.1111/sdi.12838.
6. Dahlmann A., Dörfelt K., Eicher F. et al. Magnetic resonance-determined sodium removal from tissue stores in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2015; 87: 434-441. doi: 10.1038/ki.2014.269.
7. Kopp C., Linz P., Maier C. et al. Elevated tissue sodium deposition in patients with type 2 diabetes on hemodialysis detected by <sup>23</sup>Na magnetic resonance imaging. *Kidney Int.* 2018; 93: 1191-1197. doi: 10.1016/j.kint.2017.11.021.
8. Kopp C., Linz P., Dahlmann A. et al. <sup>23</sup>Na magnetic resonance imaging-determined tissue sodium in healthy subjects and hypertensive patients. *Hypertension.* 2013; 61: 635-640. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00566.
9. Oparil S., Zaman M.A., Calhoun D.A. Pathogenesis of hypertension. *Ann Intern Med.* 2003; 139: 761-776. doi: 10.7326/0003-4819-139-9-200311040-00011.
10. Hall J. E. The renin-angiotensin system: renal actions

and blood pressure regulation. *Compr Ther* 1991; 17: 8-17.

11. *Ritz E., Fliser D.* The kidney in congestive heart failure. *Eur Heart J* 1991; 12(SupplC): 14-20.

12. *Wügg H., Schroder A., Neuhofner W. et al.* Immune cells control skin lymphatic electrolyte homeostasis and blood pressure. *J Clin Invest* 2013; 123: 2803-2815. doi: 10.1172/JCI60113.

13. *Dablmann A., Dorfelt K., Eicher F. et al.* Magnetic resonance-determined sodium removal from tissue stores in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2015; 87: 434-441.

14. *McCullough P. A., Chan C. T., Weinhandl E. D. et al.* Intensive Hemodialysis, Left Ventricular Hypertrophy, and Cardiovascular Disease. *American Journal of Kidney Diseases*. 201668 (5), S5-S14. doi:10.1053/j.ajkd.2016.05.025.

15. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016; 17(4): 412. doi:10.1093/ehjci/jew041.

16. *Briet M., Boutouyrie P., Laurent S. et al.* Arterial stiffness and pulse pressure in CKD and ESRD. *Kidney Int* 2012; 82: 388-400.

17. *London G.M.* Arterial Stiffness in Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease. *Blood Purif*. 2018; 45(1-3):154-158. doi:10.1159/000485146.

18. *Georgianos P.I., Sarafidis P.A., Lasaridis A.N.* Arterial stiffness: a novel cardiovascular risk factor in kidney disease patients. *Curr Vasc Pharmacol* 2015; 13: 229-238.

19. *Agarwal R., Light R.P.* Arterial stiffness and interdialytic weight gain influence ambulatory blood pressure patterns in hemodialysis patients. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 294: F303-F308.

20. *Georgianos P.I., Agarwal R.* Aortic stiffness, ambulatory blood pressure, and predictors of response to antihypertensive therapy in hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2015; 66: 305-312.

21. *Karpetas A., Sarafidis P.A., Georgianos P.I. et al.* Ambulatory recording of wave reflections and arterial stiffness during intra- and interdialytic periods in patients treated with dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10: 630-638.

22. *Koutroumbas G., Georgianos P.I., Sarafidis P.A. et al.* Ambulatory aortic blood pressure, wave reflections and pulse wave velocity are elevated during the third in comparison to the second interdialytic day of the long interval in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30: 2046-2053.

23. *Hausberg M., Kosch M., Harmelink P. et al.* Sympathetic nerve activity in endstage renal disease. *Circulation*, 2002; 106(15): 1974-79. doi: 10.1161/01.cir.0000034043.16664.96.

24. *Di Daniele N., De Francesco M., Violo L. et al.* Renal sympathetic nerve ablation for the treatment of difficult-to-control or refractory hypertension in a haemodialysis patient. *Nephrol Dial Transplant*, 2012; 27(4): 1689-90. doi: 10.1093/ndt/gfs044.

25. *Xu J., Li G., Wang P. Et al.* Renalase is a novel, soluble monoamine oxidase that regulates cardiac function and blood pressure. *J. Clin. Investig.* 2005; 115: 1275-1280. doi: 10.1172/JCI24066.

26. *Li G., Xu J., Wang P. Et al.* Catecholamines regulate the activity, secretion, and synthesis of renalase. *Circulation*. 2008; 117: 1277-1282. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.732032.

27. *Desir G.V., Peixoto A.J.* Renalase in hypertension and

kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2014;29:22-28. doi: 10.1093/ndt/gft083.

28. *Desir G.V.* Renalase deficiency in chronic kidney disease, and its contribution to hypertension and cardiovascular disease. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens*. 2008; 17:181-185. doi: 10.1097/MNH.0b013e3282f521ba.

29. *Bazzato G., Coli U., Landini S. et al.* Prevention of intra- and postdialytic hypertensive crises by captopril. *Contrib Nephrol* 1984; 41: 292-298. doi: 10.1159/000429299.

30. *Henrich W.L., Katz F., Molinoff P.B. et al.* Competitive effects of hypokalemia and volume depletion on plasma renin activity, aldosterone and catecholamine concentrations in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1977; 12: 279-284. doi: 10.1038/ki.1977.112.

31. *Tada T., Kusano K.F., Ogawa A. et al.* The predictors of central and obstructive sleep apnoea in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 1190-1197. doi: 10.1093/ndt/gfh748.

32. *Ogna A., Forni O.V., Mihalache A. et al.* Obstructive sleep apnea severity and overnight body fluid shift before and after hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10:1002-1010. doi: 10.2215/CJN.08760914.

33. *Zoccali C., Benedetto F.A., Tripepi G. et al.* Nocturnal hypoxemia, night-day arterial pressure changes and left ventricular geometry in dialysis patients. *Kidney Int* 1998; 53:1078-1084. doi: 10.1111/j.1523-1755.1998.00853.x.

34. *Abdel-Kader K., Dohar S., Shah N. et al.* Resistant hypertension and obstructive sleep apnea in the setting of kidney disease. *J Hypertens* 2012; 30: 960-966. doi: 10.1097/HJH.0b013e328351d08a.

35. *Boyle S.M., Berns J.S.* Erythropoietin and resistant hypertension in CKD. *Semin Nephrol* 2014; 34: 540-549. doi: 10.1016/j.semnephrol.2014.08.008.

36. *Carlino R.G., Dusso A.S., Obialo C.I. et al.* Recombinant human erythropoietin (rHuEPO) increases endothelin-1 release by endothelial cells. *Kidney Int* 1993; 43: 1010-1014. doi: 10.1038/ki.1993.142.

37. *Kang D.H., Yoon K.I., Han D.S.* Acute effects of recombinant human erythropoietin on plasma levels of proendothelin-1 and endothelin-1 in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2877-2883. doi: 10.1093/ndt/13.11.2877.

38. *Eggena P., Wilsey P., Jamgotchian N. et al.* Influence of recombinant human erythropoietin on blood pressure and tissue renin-angiotensin systems. *Am J Physiol* 1991; 261: E642-E646. doi: 10.1152/ajpendo.1991.261.5.E642.

39. *Hand M.F., Haynes W.G., Johnstone H.A. et al.* Erythropoietin enhances vascular responsiveness to norepinephrine in renal failure. *Kidney Int* 1995; 48:806-813. doi: 10.1038/ki.1995.354.

40. *Koulouridis I., Alfayez M., Trikalinos T.A. et al.* Dose of erythropoiesis stimulating agents and adverse outcomes in CKD: a meta-regression analysis. *Am J Kidney Dis* 2013; 61:44-56. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.07.014.

41. *Phrommintikul A., Haas S.J., Elsie M. et al.* Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 369:381-388. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60194-9.

42. *Сабодаш А.Б., Салихова К.А., Земченков Г.А. и соавт.* Динамика артериальной гипертензии и выживаемость

у пациентов на гемодиализе. *Нефрология и диализ*. 2016; 18(4):416-430.

Sabodash A.B., Salihona K.A., Zemchenkov G.A. *i soavt*. Dinamika arterial'noj gipertenzii i vyzhivaemost' u pacientov na gemodialize. *Nefrologiya i dializ*. 2016; 18(4):416-430.

43. Williams B., Mancia G., Spiering W., ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018; 39(33): 3021-104.

44. Parati G., Ochoa J.E., Bilo G. *et al*. Hypertension in Chronic Kidney Disease Part 1: Out-of-Office Blood Pressure Monitoring: Methods, Thresholds, and Patterns. *Hypertension*. 2016;67(6):1093-1101. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06895.

45. Georgianos P.I., Agarwal R. Blood Pressure and Mortality in Long-Term Hemodialysis-Time to Move Forward. *Am J Hypertens* 2017; 30(3):211-22. doi: 10.1093/ajh/hpw114.

46. Agarwal R. Blood pressure and mortality among hemodialysis patients. *Hypertension* 2010; 55:762-8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.144899.

47. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N. *et al*. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002; 360: 1903-1913. doi: 10.1016/s0140-6736(02)11911-8.

48. Li Z., Lacson E. Jr, Lowrie E.G. *et al*. The epidemiology of systolic blood pressure and death risk in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2006; 48: 606-615. doi: 10.1053/j.ajkd.2006.07.005.

49. Port F.K., Hulbert-Shearon T.E., Wolfe R.A. *et al*. Pre-dialysis blood pressure and mortality risk in a national sample of maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 33:507-517. doi: 10.1016/s0272-6386(99)70188-5.

50. Salem M.M. Hypertension in the haemodialysis population: any relationship to 2-years survival? *Nephrol Dial Transplant* 1999;14: 125-128. doi: 10.1093/ndt/14.1.125.

51. Zager P.G., Nikolic J., Brown R.H. *et al*. "U" curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients. Medical Directors of Dialysis Clinic, Inc. *Kidney Int* 1998; 54: 561-569. doi: 10.1046/j.1523-1755.1998.00005.x.

52. Hannedouche T., Roth H., Krummel T. *et al*. Multiphasic effects of blood pressure on survival in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2016; 90: 674-684. doi: 10.1016/j.kint.2016.05.025.

53. Bansal N, McCulloch CE, Rahman M, *et al*, CRIC Study Investigators. Blood pressure and risk of all-cause mortality in advanced chronic kidney disease and hemodialysis: the chronic renal insufficiency cohort study. *Hypertension* 2015; 65(1):93-100. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04334.

54. Bansal N, McCulloch CE, Lin F *et al*, CRIC Study Investigators. Blood Pressure and Risk of Cardiovascular Events in Patients on Chronic Hemodialysis: The CRIC Study (Chronic Renal Insufficiency Cohort). *Hypertension*. 2017;70(2):435-443. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09091.

55. Klassen P.S., Lowrie E.G., Reddan D.N. *et al*. Association between pulse pressure and mortality in patients undergoing maintenance hemodialysis. *JAMA* 2002; 287:1548-1555. doi: 10.1001/jama.287.12.1548.

56. Foley R.N., Herzog C.A., Collins A.J. Blood pressure and long-term mortality in United States hemodialysis patients:

USRDS Waves 3 and 4 Study. *Kidney Int* 2002; 62:1784-1790. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00636.x.

57. Dekker M., Konings C., Canaud B. *et al*. Pre-dialysis fluid status, pre-dialysis systolic blood pressure and outcome in prevalent haemodialysis patients: results of an international cohort study on behalf of the MONDO initiative. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(11):2027-2034. doi: 10.1093/ndt/gfy095.

58. Cabrera C., Brunelli S.M., Rosenbaum D. *et al*. A retrospective, longitudinal study estimating the association between interdialytic weight gain and cardiovascular events and death in hemodialysis patients. *BMC Nephrol*. 2015; 16:11. doi: 10.1186/s12882-015-0110-9.

59. Wabel P., Moissl U., Chamney P. *et al*. Towards improved cardiovascular management: the necessity of combining blood pressure and fluid overload. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23: 2965-2971. doi: 10.1093/ndt/gfn228.

60. McGee S., Abernethy W.B. 3rd, Simel D.L. *The rational clinical examination. Is this patient hypovolemic?* *JAMA* 1999; 281: 1022-1029. doi: 10.1001/jama.281.11.1022.

61. Agarwal R., Weir M.R. Dry-weight: a concept revisited in an effort to avoid medication-directed approaches for blood pressure control in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:1255-1260. doi: 10.2215/CJN.01760210.

62. Sinha A.D., Agarwal R. Can chronic volume overload be recognized and prevented in hemodialysis patients? The pitfalls of the clinical examination in assessing volume status. *Semin Dial* 2009; 22: 480-482. doi: 10.1111/j.1525-139X.2009.00641.x.

63. Tangvoraphonkchai K., Davenport A. Extracellular water excess and increased self-reported fatigue in chronic hemodialysis patients. *Ther Apher Dial*. 2018; 22: 152-159. doi: 10.1111/1744-9987.12648.

64. Agarwal R., Alborzi P., Satyan S. *et al*. Dry-weight reduction in hypertensive hemodialysis patients (DRIP): a randomized, controlled trial. *Hypertension* 2009; 53: 500-507. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.125674.

65. Agarwal R., Bouldin J.M., Light R.P. *et al*. Probing dry-weight improves left ventricular mass index. *Am J Nephrol* 2011; 33: 373-380. doi: 10.1159/000326235.

66. Movilli E., Camerini C., Gaggia P. *et al*. Magnitude of end-dialysis overweight is associated with all-cause and cardiovascular mortality: a 3-year prospective study. *Am J Nephrol*. 2013; 37: 370-377. doi: 10.1159/000349931.

67. Scribner B.H., Buri R., Caner J.E. *et al*. The treatment of chronic uremia by means of intermittent hemodialysis: a preliminary report. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. 1960; 6: 114-122.

68. Tattersall J., Martin-Malo A., Pedrini L. *et al*. EBPG guideline on dialysis strategies. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 (Suppl2):ii5-ii21. doi: 10.1093/ndt/gfm022.

69. Obi Y., Streja E., Rhee C.M. *et al*. Incremental hemodialysis, residual kidney function, and mortality risk in incident dialysis patients: A Cohort Study. *Am J Kidney Dis* 2016; 68: 256-265. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.01.008.

70. Ramirez S.P., Kapke A., Port F.K. *et al*. Dialysis dose scaled to body surface area and size-adjusted, sex-specific patient mortality. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 1977-1987. doi: 10.2215/CJN.00390112.

71. Rayner H.C., Zepel L., Fuller D.S. *et al*. Recovery time, quality of life, and mortality in hemodialysis patients: the Dialysis

Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2014; 64:86-94. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.01.014.

72. *Foley R.N., Gilbertson D.T., Murray T. et al.* Long interdialytic interval and mortality among patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1099-1107. doi: 10.1056/NEJMoa1103313.

73. *Georgianos P.I., Sarafidis P.A., Sinha A.D. et al.* Adverse effects of conventional thrice-weekly hemodialysis: is it time to avoid 3-day interdialytic intervals? *Am J Nephrol* 2015; 41: 400-408. doi: 10.1159/000435842.

74. *Chertow G.M., Levin N.W., Beck G.J. et al.* In-center hemodialysis six times per week versus three times per week. *N Engl J Med* 2010; 363: 2287-2300. doi: 10.1056/NEJMoa1001593.

75. *Ok E., Duman S., Ascı G et al.* Comparison of 4-and 8-h dialysis sessions in thrice-weekly in-centre haemodialysis: a prospective, case-controlled study. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 1287-1296. doi: 10.1093/ndt/gfq724.

76. *Kotanko P., Garg A.X., Depner T. et al.* Effects of frequent hemodialysis on blood pressure: Results from the randomized frequent hemodialysis network trials. *Hemodial Int* 2015; 19: 386-401. doi: 10.1111/hdi.12255.

77. *Rocco M.V., Daugirdas J.T., Greene T. et al.* Long-term effects of frequent nocturnal hemodialysis on mortality: The Frequent Hemodialysis Network (FHN) Nocturnal Trial. *Am J Kidney Dis* 2015; 66: 459-468. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.02.331.

78. *Chertow G.M., Levin N.W., Beck G.J. et al.* Long-term effects of frequent in center hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27: 1830-1836. doi: 10.1681/ASN.2015040426.

79. *Kotanko P., Garg A.X., Depner T. et al.* Effects of frequent hemodialysis on blood pressure: results from the randomized frequent hemodialysis network trials. *Hemodial Int.* 2015; 19: 386-401. doi: 10.1111/hdi.12255.

80. *Daugirdas J.T., Greene T., Rocco M.V. et al.* Effect of frequent hemodialysis on residual kidney function. *Kidney Int* 2013; 83: 949-958. doi: 10.1038/ki.2012.457.

81. *Flythe J.E., Kimmel S.E., Brunelli S.M.* Rapid fluid removal during dialysis is associated with cardiovascular morbidity and mortality. *Kidney Int.* 2011; 79: 250-257. doi: 10.1038/ki.2010.383.

82. *Burton J.O., Jefferies H.J., Selby N.M., McIntyre C.W.* Hemodialysis-induced repetitive myocardial injury results in global and segmental reduction in systolic cardiac function. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; 4: 1925-1931. doi: 10.2215/CJN.04470709.

83. *Burton J.O., Jefferies H.J., Selby N.M., McIntyre C.W.* Hemodialysis-induced cardiac injury: determinants and associated outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; 4: 914-920. doi: 10.2215/CJN.03900808.

84. *McIntyre C.W., Burton J.O., Selby N.M. et al.* Hemodialysis-induced cardiac dysfunction is associated with an acute reduction in global and segmental myocardial blood flow. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3: 19-26. doi: 10.2215/CJN.03170707.

85. *MacEwen C., Sutherland S., Daly J. et al.* Relationship between hypotension and cerebral ischemia during hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2017; 28: 2511-2520. doi: 10.1681/ASN.2016060704.

86. *Assimon M.M., Flythe J.E.* Intradialytic blood pressure abnormalities: the highs, the lows and all that lies between. *Am J Nephrol.* 2015; 42: 337-350. doi: 10.1159/000441982.

87. *Seong E.Y., Zheng Y., Winkelmayer W.C. et al.* The rela-

tionship between intradialytic hypotension and hospitalized mesenteric ischemia: a case-control study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018; 13: 1517-1525. doi: 10.2215/CJN.13891217.

88. *Assimon M.M., Wenger J.B., Wang L., Flythe J.E.* Ultrafiltration rate and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2016; 68: 911-922.

89. *Cybulsky A.V., Matni A., Hollomby D.J.* Effects of high sodium dialysate during maintenance hemodialysis. *Nephron* 1985; 41: 57-61. doi: 10.1159/000183547.

90. *Ogden D.A.* A double blind crossover comparison of high and low sodium dialysis. *Proc Clin Dial Transplant Forum* 1978; 8: 157-165.

91. *Santos S.F., Peixoto A.J.* Revisiting the dialysate sodium prescription as a tool for better blood pressure and interdialytic weight gain management in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 522-530. doi: 10.2215/CJN.03360807.

92. *Weiner D.E., Brunelli S.M., Hunt A. et al.* Improving clinical outcomes among hemodialysis patients: a proposal for a "volume first" approach from the chief medical officers of US dialysis providers. *Am J Kidney Dis* 2014; 64: 685-695. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.07.003.

93. *Munoz Mendoza J., Sun S., Chertow G.M. et al.* Dialysate sodium and sodium gradient in maintenance hemodialysis: a neglected sodium restriction approach? *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 1281-1287. doi: 10.1093/ndt/gfq807.

94. *de Paula F.M., Peixoto A.J., Pinto L.V. et al.* Clinical consequences of an individualized dialysate sodium prescription in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2004; 66: 1232-1238. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00876.x.

95. *Hecking M., Karaboyas A., Rayner H. et al.* Dialysate sodium prescription and blood pressure in hemodialysis patients. *Am J Hypertens.* 2014; 27: 1160-1169. doi: 10.1093/ajh/hpu040.

96. *Kalantar-Zadeh K., Regidor D.L., Kovesdy C.P.* Fluid retention is associated with cardiovascular mortality in patients undergoing long-term hemodialysis. *Circulation.* 2009; 119: 671-679. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.807362.

97. *Flythe J.E., Curhan G.C., Brunelli S.M.* Disentangling the ultrafiltration rate-mortality association: the respective roles of session length and weight gain. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013; 8: 1151-1161. doi: 10.2215/CJN.09460912.

98. *Colson A., Brinkley A., Braconnier P. et al.* Impact of salt reduction in meals consumed during hemodialysis sessions on interdialytic weight gain and hemodynamic stability. *Hemodial Int.* 2018; 22: 501-506. doi: 10.1111/hdi.12655.

99. *Kayikcioglu M., Tumuklu M., Ozkahya M. et al.* The benefit of salt restriction in the treatment of end-stage renal disease by haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:956-962. doi: 10.1093/ndt/gfn599.

100. *Mc Causland F.R., Waikar S.S., Brunelli S.M.* Increased dietary sodium is independently associated with greater mortality among prevalent hemodialysis patients. *Kidney Int* 2012; 82: 204-211. doi: 10.1038/ki.2012.42.

101. *Maduell F., Navarro V.* Dietary salt intake and blood pressure control in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 2063. doi: 10.1093/ndt/15.12.2063.

102. *Lambert K., Mullan J., Mansfield K.* An integrative review of the methodology and findings regarding dietary adherence in end stage kidney disease. *BMC Nephrol.* 2017; 18:318.

doi: 10.1186/s12882-017-0734-z.

103. *Sevick M.A., Piraino B.M., St-Jules D. et al.* No difference in average interdialytic weight gain observed in a randomized trial with a technology-supported behavioral intervention to reduce dietary sodium intake in adults undergoing maintenance hemodialysis in the united states: primary outcomes of the balancewise study. *J Ren Nutr.* 2016; 26: 149-158.
104. *Hu L., St-Jules D.E., Popp C.J., Sevick M.A.* Determinants and the role of self-efficacy in a sodium-reduction trial in hemodialysis patients. *J Ren Nutr.* 2018; 29:3 28-332. doi: 10.1053/j.jrn.2018.10.006.
105. *Agarwal R., Sinha A.D., Pappas M.K. et al.* Hypertension in hemodialysis patients treated with atenolol or lisinopril: a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 672-681. doi: 10.1093/ndt/gft515.
106. *Zannad F., Kessler M., Lebert P. et al.* Prevention of cardiovascular events in end-stage renal disease: results of a randomized trial of fosinopril and implications for future studies. *Kidney Int* 2006; 70: 1318-1324. doi: 10.1038/sj.ki.5001657.
107. *Takahashi A., Takase H., Toriyama T. et al.* Candesartan, an angiotensin II type-1 receptor blocker, reduces cardiovascular events in patients on chronic haemodialysis—a randomized study. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2507-2512. doi: 10.1093/ndt/gfl293.
108. *Suzuki H., Kanno Y., Sugahara S. et al.* Effect of angiotensin receptor blockers on cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis: an open-label randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 501-506. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.04.031.
109. *Iseki K., Arima H., Kobayashi K. et al.* Effects of angiotensin receptor blockade (ARB) on mortality and cardiovascular outcomes in patients with long-term haemodialysis: a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 1579-1589. doi: 10.1093/ndt/gfs590.
110. *Tepe M., Hopfenmueller W., Scholze A. et al.* Effect of amlodipine on cardiovascular events in hypertensive haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 3605-3612. doi: 10.1093/ndt/gfn304.
111. *Matsumoto Y., Mori Y., Kageyama S. et al.* Spironolactone reduces cardiovascular and cerebrovascular morbidity and mortality in hemodialysis patients. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 528-536. doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.056.
112. *Lin C., Zhang Q., Zhang H. et al.* Long-term effects of low-dose spironolactone on chronic dialysis patients: a randomized placebo-controlled study. *J Clin Hypertens* 2015; 18: 121-128. doi: 10.1111/jch.12628.
113. *Agarwal R., Sinha A.D.* Cardiovascular protection with antihypertensive drugs in dialysis patients: systematic review and meta-analysis. *Hypertension* 2009; 53: 860-866. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.128116.
114. *Heerspink H.J., Ninomiya T., Zoungas S. et al.* Effect of lowering blood pressure on cardiovascular events and mortality in patients on dialysis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009; 373: 1009-1015. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60212-9.
115. *Denker M.G., Cohen D.L.* Antihypertensive medications in end-stage renal disease. *Semin Dial* 2015; 28: 330-336. doi: 10.1111/sdi.12369.
116. *Inrig J.K.* Antihypertensive agents in hemodialysis patients: a current perspective. *Semin Dial* 2010; 23: 290-297. doi: 10.1111/j.1525-139X.2009.00697.x.
117. *Agarwal R., Flynn J., Pogue V. et al.* Assessment and management of hypertension in patients on dialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2014; 25: 1630-1646. doi: 10.1681/ASN.2013060601.
118. *Lemes H.P., Araujo S., Nascimento D. et al.* Use of small doses of furosemide in chronic kidney disease patients with residual renal function undergoing hemodialysis. *Clin Exp Nephrol* 2011; 15:554-559. doi: 10.1007/s10157-011-0427-z.
119. *van Olden R.W., van Meyel J.J., Gerlag P.G.* Sensitivity of residual nephrons to high dose furosemide described by diuretic efficiency. *Eur J Clin Pharmacol* 1995; 47: 483-488. doi: 10.1007/bf00193698
120. *Muntner P., Anderson A., Charleston J. et al.* Hypertension awareness, treatment, and control in adults with CKD: results from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis* 2010; 55(3):441-451. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.09.014.
121. *Bragg-Gresham J.L., Fissell R.B., Mason N.A. et al.* Diuretic use, residual renal function, and mortality among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis.* 2007; 49: 426-431. doi: 10.1053/j.ajkd.2006.12.012.
122. *Sibbel S., Walker A.G., Colson C. et al.* Association of continuation of loop diuretics at hemodialysis initiation with clinical outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018; 14(1): 95-102. doi: 10.2215/CJN.05080418.
123. *Zoccali C., Mallamaci F., Parlongo S. et al.* Plasma norepinephrine predicts survival and incident cardiovascular events in patients with end-stage renal disease. *Circulation* 2002; 105: 1354-1359. doi: 10.1161/hc1102.105261.
124. *Jadoul M., Thumma J., Fuller D.S. et al.* Modifiable practices associated with sudden death among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 765-774. doi: 10.2215/CJN.08850811.
125. *Cice G., Ferrara L., D'Andrea A. et al.* Carvedilol increases two-year survival in dialysis patients with dilated cardiomyopathy: a prospective, placebo controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1438-1444. doi: 10.1016/s0735-1097(03)00241-9.
126. *Inrig J.K., Van B.P., Kim C. et al.* Probing the mechanisms of intradialytic hypertension: a pilot study targeting endothelial cell dysfunction. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 1300-1309. doi: 10.2215/CJN.10010911.
127. *Levin N.W., Kotanko P., Eckardt K.U. et al.* Blood pressure in chronic kidney disease stage 5D-report from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes controversies conference. *Kidney Int* 2010; 77:273-284. doi: 10.1038/ki.2009.469.
128. *Weir M.A., Dixon S.N., Fleet J.L. et al.* beta-Blocker dialyzability and mortality in older patients receiving hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26: 987-996. doi: 10.1681/ASN.2014040324.
129. *Roberts M.A., Pilmore H.L., Ierino F.L. et al.* The beta-Blocker to Lower Cardiovascular Dialysis Events (BLOCADE) Feasibility Study: A Randomized Controlled Trial. *Am J Kidney Dis* 2016; 67: 902-911. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.10.029.
130. *Kramer H.J., Townsend R.R., Griffin K. et al.* KDOQI US Commentary on the 2017 ACC/AHA Hypertension Guideline. *Am J Kidney Dis.* 2019;73(4):437-458. doi:10.1053/j.

ajkd.2019.01.007.

131. *Zoccali C., Mallamaci F.* Pleiotropic effects of angiotensin II blockers in hemodialysis patients: myth or reality? *Kidney Int* 2014; 86: 469-471. doi: 10.1038/ki.2014.155.

132. *Redon J., Martinez F., Cheung A.K.* Special considerations for antihypertensive agents in dialysis patients. *Blood Purif* 2010; 29: 93-98. doi: 10.1159/000245631.

133. *London G.M., Marchais S.J., Guerin A.P. et al.* Salt and water retention and calcium blockade in uremia. *Circulation* 1990; 82: 105-113. doi: 10.1161/01.cir.82.1.105.

134. *Aslam S., Santha T., Leone A. et al.* Effects of amlodipine and valsartan on oxidative stress and plasma methylarginines in end-stage renal disease patients on hemodialysis. *Kidney Int* 2006; 70: 2109-2115. doi: 10.1038/sj.ki.5001983.

135. *Pitt B., Rossignol P.* Mineralocorticoid receptor antagonists in patients with end-stage renal disease on chronic hemodialysis. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:537-538. doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.057.

136. *Walsh M., Manns B., Garg A.X. et al.* The safety of eplerenone in hemodialysis patients: a noninferiority randomized controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:1602-1608. doi: 10.221.

137. *Charytan D. M., Himmelfarb J., Ikizler T. A. et al.* Safety and cardiovascular efficacy of spironolactone in dialysis-dependent ESRD (SPin-D): a randomized, placebo-controlled, multiple dosage trial. *Kidney Int.* 2019 Apr; 95(4):973-982. doi:10.1016/j.kint.2018.08.034.

138. *Rossignol P., Frimat L., Zannad F.* The safety of mineralocorticoid antagonists in maintenance hemodialysis patients: two steps forward. *Kidney Int.* 2019; 95(4): 747-749. doi:10.1016/j.kint.2018.12.006.

Дата получения статьи: 04.05.2020

Дата принятия к печати: 07.05.2020

Submitted: 04.05.2020

Accepted: 07.05.2020