

І.П. Катеренчук
Українська медична
стоматологічна академія,
м. Полтава

ОСОБЛИВОСТІ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ТЕРАПІЇ В ПАЦІЄНТІВ, ЩО ПЕРЕБУВАЮТЬ НА ПРОГРАМНОМУ ГЕМОДІАЛІЗІ (огляд літератури)

Резюме

В оглядовій статті проведено аналіз наукових публікацій, когортних та рандомізованих клінічних досліджень (РКД) з оцінки ефективності різних груп антигіпертензивних засобів у досягненні цільового рівня артеріального тиску та попередження кардіоваскулярних ризиків. Визначено пріоритетні медикаментозні засоби та застереження при їх застосуванні в пацієнтів з артеріальною гіпертензією, що перебувають на програмному діалізі.

Ключові слова

Артеріальна гіпертензія, антигіпертензивна терапія, програмний діаліз.

На початку XXI століття у світі на програмному гемодіалізі перебувало понад півтора мільйона осіб, річний приріст гемодіалізних пацієнтів у розвинених країнах становить близько 7% [24].

В Україні кількість хворих, які потребують спеціалізованої нефрологічної допомоги, також зростає: на 1 млн населення на рік реєструють 250 хворих на хронічну ниркову недостатність (ХНН) 5-ї стадії. За даними Національного реєстру, в Україні щороку фіксують понад 8 тис. осіб із хронічною хворобою нирок 5-ї стадії, у 2016 році на діалізованому лікуванні на 1 млн населення перебували 290 осіб (а з урахуванням пацієнтів після трансплантації нирки — 320), тоді як у розвинених країнах вказаний показник варіює від 1 до 2,2 тис. осіб на 1 млн населення. При цьому тривалість життя діалізних пацієнтів там набагато довша, а його якість вища, ніж в Україні. При цьому середній вік діалізних пацієнтів у Європі — 64 роки, в Україні — 42 роки [4].

Як зазначено в адаптованій клінічній настанові, заснованій на доказах «Надання медичної допомоги хворим на хронічну хворобу нирок 5-ї стадії, які лікуються гемодіалізом», гемодіаліз зберігає життя хворим на хронічну ниркову недостатність та запобігає формуванню ускладнень, забезпечуючи прийнятну його якість та соціальну адаптацію. Оцінюючи реальний прогрес, досягнутий останніми роками в технології діалізу, він все ще потребує подальшого вдосконалення та розробки конкретних програм,

які сприяли б підвищенню його реабілітуючого потенціалу [1].

Незважаючи на постійне вдосконалення технологій гемодіалізу та розширення спектра медикаментозних засобів, смертність пацієнтів із термінальною стадією хронічної ниркової недостатності залишається тривожно високою і становить від 10 до 22% на рік [7, 18].

Головною причиною летальності хворих, що перебувають на програмному гемодіалізі, є серцево-судинні ускладнення, питома вага яких становить від 50 до 70% [31]. У хворих із термінальною стадією хронічної ниркової недостатності ризик передчасної смерті від кардіоваскулярної патології в молодому віці більше ніж у 100 разів вищий, ніж у загальній популяції, а зі збільшенням віку різниця скорочується до 20 разів [20]. Діалізні пацієнти віком 25-44 років мають такий самий ризик розвитку серцево-судинних ускладнень, як і люди віком 75 років, які не мають ниркової недостатності [22].

У структурі смертності від серцево-судинних ускладнень основна роль відводиться артеріальній гіпертензії (АГ), яка безпосередньо впливає на збільшення ризику розвитку кардіоміопатії в пацієнтів, які перебувають на програмному гемодіалізі, та зумовлює високий кардіоваскулярний ризик [10, 13, 32].

За даними різних авторів, поширеність артеріальної гіпертензії в пацієнтів із термінальною стадією хронічної ниркової недостатності, які перебувають на програмному гемодіалізі,

© І.П. Катеренчук

коливається від 50 до 95% [17, 26]. Артеріальна гіпертензія діагностується від 72,7 до 89% гемодіалізних пацієнтів Європи, у 55,9% хворих Японії і у 83,2% серед гемодіалізної популяції США [15].

Незадовільний контроль артеріального тиску в діалізних пацієнтів є однією з головних причин, що пояснює той факт, що на відміну від загальної популяції, де досягнуто значних успіхів у зниженні захворюваності і смертності від серцево-судинних захворювань, серед гемодіалізних пацієнтів, незважаючи на технологічні вдосконалення самої процедури, відзначається прогресивне зростання цих показників [11, 21, 26].

У міру прогресування ниркової патології і розвитку хронічної ниркової недостатності число пацієнтів із синдромом АГ неухильно збільшується і становить у хворих у переддіалізний період від 60 до 99% [3, 5].

Десятирічна виживаність хворих на хронічну ниркову недостатність із гіпертонією на гемодіалізі нижча за таку в нормотензивних хворих, за даними Європейської асоціації діалізу і трансплантології, на 30%, а за спостереженнями V. Charra і співавт. — на 50% [9].

У зв'язку із цим на сьогодні все більше уваги приділяється проблемі артеріальної гіпертензії в діалізних хворих, зокрема її діагностиці, визначенню провідних патофізіологічних механізмів і розробці підходів лікування.

Зважаючи на вищевикладене, проблема вивчення ефективності антигіпертензивної терапії, розробка і вдосконалення оптимальних принципів корекції артеріальної гіпертензії, профілактики та лікування серцево-судинних ускладнень є надзвичайно актуальною. Її розв'язання сприятиме підвищенню ефективності замісної ниркової терапії у хворих із термінальною стадією хронічної ниркової недостатності, що дозволить поліпшити якість та тривалість життя діалізних пацієнтів.

Останніми роками для вирішення багатьох питань, пов'язаних із надійністю діагностики, особливостями перебігу і правильністю лікування АГ, успішно використовується метод добового моніторингу АТ (ДМАТ). Ця методика знайшла широке застосування в кардіології та дозволила встановити цілу низку закономірностей щодо розвитку серцево-судинних ускладнень [16]. У хворих із нирковою (нефрогенною) АГ метод ДМАТ використовується не так часто, хоча переконливо доведено прогностичне значення деяких показників ДМАТ у хворих із підвищеним артеріальним тиском. Так, недостатне зниження артеріального тиску (АТ) в нічні години є незалежним чинником ризику розвитку серцево-судинних ускладнень [5]. Особи з надмірним зниженням артеріального тиску в нічний час також мають потенційно високий ризик

гіпоперфузійних ускладнень із боку серця і головного мозку, особливо при подальшому зниженні АТ у нічні години на тлі прийому антигіпертензивних препаратів. Доведено кореляційні взаємозв'язки добового АТ із факторами ризику розвитку серцево-судинних ускладнень: масою міокарда лівого шлуночка, порушенням функції лівого шлуночка, мікро- і макропротеїнурією, цереброваскулярними ускладненнями [6].

Показники «навантаження високого тиску» сильніше корелюють з індексом маси міокарда лівого шлуночка, максимальною швидкістю наповнення лівого шлуночка і розміром лівого передсердя, ніж традиційні показники артеріального тиску [6]. Роль високої варіабельності АТ продовжує вивчатися, але вже сьогодні є достатньо підстав вважати її самостійним чинником ризику ураження органів-мішеней [2].

Висока швидкість ранкового підйому АТ також може загрожувати життю осіб, які страждають на серцево-судинні захворювання, в плані високого ризику розвитку серцево-судинних катастроф.

На відміну від гіпертонічної хвороби артеріальна гіпертензія в діалізних пацієнтів має свої особливості. У когортному дослідженні на 2535 пацієнтах, які перебували на гемодіалізі, поширеність артеріальної гіпертензії (сistolічний артеріальний тиск >150 мм рт. ст., діастолічний АТ >85 мм рт. ст.) становила 86% (n=2173). При цьому артеріальна гіпертензія, на відміну від звичайної популяції, не була пов'язана з віком, статтю, етнічною приналежністю. АТ контролювали належним чином тільки 30% (n=659) пацієнтів. Решта хворих або не лікували підвищений артеріальний тиск (12%), або отримували неадекватну терапію [5]. Ізольована систолічна гіпертензія була відзначена у 20% хворих [6].

Варто зазначити, що відмінності в показниках поширеності артеріальної гіпертензії можуть бути пов'язані з методикою вимірювання артеріального тиску. Показано, що АТ, виміряний у домашніх умовах і на амбулаторному прийомі, нижчий, ніж АТ, виміряний у клініці до і після діалізу. Однак саме домашній або амбулаторний АТ впливає на прогноз у діалізних пацієнтів [7].

Патогенез артеріальної гіпертензії в діалізних хворих складний і включає в себе щонайменше три ланки:

- збільшення серцевого викиду;
- підвищення жорсткості великих артерій;
- спазм артеріол.

Окрім того, ефект ультрафільтрації та зміни об'єму плазми після гемодіалізу можуть часто призводити до епізодів гіпотензії.

Цільові рівні АТ у хворих на діалізі остаточно не встановлені.

У дослідженні на 5433 пацієнтах, які перебували на гемодіалізі, вивчали вплив АТ на

серцево-судинне виживання протягом 5 років. Показано, що додіалізний АТ (як систолічний, так і діастолічний) не впливав на серцево-судинну смертність, а постдіалізний АТ (систолічний АТ вищий від 180 мм рт. ст. (відношення ризиків (BP) 1,96, $p < 0,015$) і діастолічний вищий від 90 мм рт. ст. (BP 1,73, $p < 0,05$)) був пов'язаний із підвищеною серцево-судинною смертністю. Водночас низький систолічний АТ < 110 мм рт. ст. був асоційований із підвищеною серцево-судинною смертністю як до, так і після діалізу [8].

Вплив медикаментозної корекції АТ на виживаність пацієнтів на діалізі остаточно не вивчено. Існують лише поодинокі дослідження, присвячені цьому питанню.

Призначаючи антигіпертензивні засоби, перед лікарем постають такі питання:

- яким повинен бути темп зниження артеріального тиску;
- до якого рівня знижувати артеріальний тиск;
- критерії ефективності проведеної терапії;
- яка група антигіпертензивних медикаментозних засобів є пріоритетною в пацієнтів, що перебувають на діалізі терапії;
- який із препаратів є найбільш доцільним (бренд, генерик);
- на що звертати увагу при моніторингу побічних ефектів терапії.

На вибір препарату впливає ціла низка факторів, найбільш важливими з яких є:

- наявність у хворого інших факторів ризику;
- ураження органів-мішеней;
- асоційовані клінічні стани, ураження нирок, метаболічний синдром, цукровий діабет;
- супутні захворювання, при яких необхідним є призначення або обмеження застосування антигіпертензивних засобів різних класів;
- індивідуальна непереносимість лікарських засобів в анамнезі;
- імовірність лікарської взаємодії з препаратами, призначеними пацієнтові з приводу інших захворювань;
- соціально-економічні чинники, у т. ч. вартість лікування.

При виборі антигіпертензивного засобу необхідно насамперед оцінити його ефективність, імовірність розвитку побічних ефектів і переваги медикаментозного засобу в певній клінічній ситуації.

Необхідно врахувати той факт, що при хронічних захворюваннях нирок часто використовується базисна терапія, яка сама може вплинути на рівень артеріального тиску і взаємодіяти як синергічно, так і антагоністично з антигіпертензивними препаратами (стероїдні та нестероїдні протизапальні препарати, курантил, циклоспорин, гормонопрепарати).

Препарати, які використовуються для лікування нефрогенної АГ, повинні справляти вплив на патогенетичні механізми розвитку АГ, не погіршувати кровопостачання нирок, не пригнічувати ниркові функції, коригувати внутрішньоклубочкову гіпертензію, не викликати метаболічних порушень і мати мінімальні побічні ефекти.

Окреме застосування діуретиків як антигіпертензивних засобів пацієнтам, які отримують діалізне лікування, потребує подальшого аналізу і проведення додаткових досліджень. Неоднозначність підходів до призначення діуретиків даній категорії пацієнтів підтверджується результатами епідеміологічних досліджень, які показали високу варіабельність в їх використанні в різних відділеннях діалізу — від 0 до 83,9% [12, 19].

Хворим на хронічну хворобу нирок, що перебувають на діалізі, притаманна ціла низка клінічних проблем, що включають АГ, перевантаження об'ємом, набряки, високий ризик кардіоваскулярних ускладнень (гострий коронарний синдром, серцева недостатність (СН), життєво небезпечні порушення ритму), високий рівень кардіоваскулярної летальності, що потребує адекватних лікувальних підходів [14].

S. Sibbel et al. повідомили, що продовження терапії петльовими діуретиками в інтрадіалізний період асоціювалося зі зменшенням частоти госпіталізацій, інтрадіалізної гіпотензії, проте не було відзначено відмінностей у групах пацієнтів за показником смертності протягом 1 року діалізної терапії [29].

При ХХН 3-5-ї стадії рівні сироваткового вмісту альдостерону підвищуються, що характеризує ХХН як стан відносного гіперальдостеронізму [8]. Ступінь його підвищення найбільш виражений у пацієнтів із ХХН 5-ї стадії, що робить призначення антагоністів альдостерону цієї категорії діалізних пацієнтів одним із головних завдань.

У діалізних хворих спостерігається високий ризик розвитку кардіоваскулярних ускладнень і летальних випадків, що перевищує такий у загальній популяції в 10 і більше разів. У зв'язку із цим інтенсивно вивчається можливість застосування антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів спіронолактону та еплеренону з метою зниження кардіоваскулярних ускладнень і летальності. Одним із серйозних ускладнень прийому антагоністів альдостерону є високий ризик розвитку гіперкаліємії (особливо при нирковій недостатності). Аналіз літературних джерел, проведений W.L. Baker et al., засвідчив, що застосування не натрійуретичних дозувань антагоністів альдостерону (спіронолактон 25 мг/добу та еплеренон 50 мг/добу) у діалізних хворих характеризується низькою частотою розвитку важкої гіперкаліємії, а отже, їх застосування допустимо, але при суворому контролі плазмових рівнів K^+ [6].

У проспективному подвійному сліпому рандомізованому клінічному дослідженні (РКД) S. Taheri et al. вивчили ефективність і безпеку спіронолактону (25 мг/добу) у 18 хворих, які отримували діаліз, із наявністю хронічної СН III-IV класів за NYHA. Автори цього дослідження не виявили суттєвих відмінностей у плазмових рівнях калію в осіб, які отримували і не отримували спіронолактон [30]. У низці РКД показано, що при додаванні спіронолактону (25 мг/добу) до іАПФ або АРА II уповільнювалось збільшення маси ЛШ і розвиток кальцифікації коронарних артерій при низькому ризику розвитку важкої гіперкаліємії в діалізних хворих [25, 28].

У цієї категорії пацієнтів P. Flevary et al. відзначили зниження ендотеліальної дисфункції та поліпшення варіабельності серцевого ритму під впливом низьких доз спіронолактону (у режимі 25 мг/добу двічі на тиждень) [14].

Окремого обговорення заслуговують опубліковані у 2014 р. результати трирічного дослідження PCI DONAS, проведеного Y. Matsumoto et al. [23]. У дослідження увійшли 309 діалізних хворих, 157 з яких отримували спіронолактон (25 мг/добу) і 152 пацієнти, які не отримували спіронолактон (контрольна група). У групі спіронолактону кардіоваскулярна летальність і частота госпіталізацій із приводу кардіоваскулярних ускладнень становили 5,7% проти 12,5% у контрольній групі ($p=0,017$), а загальна летальність — відповідно 6,4% проти 19,7% ($p=0,002$). Гіперкаліємія, яка потребувала відміни спіронолактону, відзначена тільки в трьох (1,9%) хворих.

На цей час проводяться багатообіцяючі РКД, присвячені вивченню застосування спіронолактону в пацієнтів із термінальною стадією ниркової недостатності, серед яких ALCHEMIST (Aldosterone Antagonist Chronic HEModialysis

Interventional Survival Trial), в яке планується включити 825 гемодіалізних хворих, і дослідження ACHIEVE (Aldosterone bloCkade for Health Improvement EValuation in End-stage Renal Disease) у 2750 пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі або перитонеальному діалізі [27].

Антагоністи кальцію (АК) — одна з важливих груп антигіпертензивних препаратів, що застосовуються при хронічній нирковій недостатності. Препарати сприятливо впливають на нирковий кровообіг, не викликають затримки натрію, не активують РААС, не впливають на ліпідний обмін. Загальною властивістю АК є ліпофільність, якою пояснюється їх добра всмоктуваність у шлунково-кишковому тракті (90-100%), та єдиний шлях елімінації з організму — метаболізм у печінці, що забезпечує їх безпеку при хронічній нирковій недостатності. Фармакокінетика та антигіпертензивна дія верапамілу у хворих із різним ступенем порушення функції нирок і здорових осіб практично однакові і не змінюються під час гемодіалізу. Ефективність АК зростає при одночасному прийомі з інгібіторами ангіотензинперетворюючого фактора (іАПФ) і β -блокаторами.

При важкій, рефрактерній до лікування, артеріальній гіпертензії у хворих на ХНН підвищується активність реніну. **Бета-адреноблокатори** здатні знижувати секрецію реніну. Майже всі β -блокатори досить швидко знижують нирковий кровотік, але функція нирок навіть при тривалому прийомі страждає рідко. Проте можливе стійке невелике зниження ниркового кровотоку і швидкості клубочкової фільтрації, особливо при лікуванні неселективними β -блокаторами. У додіалізному періоді гідрофільні β -блокатори (атенолол, соталол та ін.), як правило, виводяться нирками із сечею в незмінному вигляді (40-70%) або у вигляді метаболітів. При дозуванні цих

Таблиця 1. Когортні дослідження корекції АТ у діалізних пацієнтів

Публікація	Характеристика дослідження	Результат
Foley R., Murray A., Li S., Herzog S.A., McBean A.M., Eggers P.W., Collins A.G. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population // J. Am. Soc. Nephrol. — 2005. — Vol. 16. — P. 489-495.	У дослідження були залучені 11 142 діалізних пацієнти, у яких вивчали вплив антигіпертензивної терапії на виживаність.	Кожен клас антигіпертензивних засобів (бета-блокатори, блокатори кальцієвих каналів, препарати центральної дії, альфа-блокатори, вазодилатори), за винятком інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту, знижував смертність. При цьому найбільш виражений ефект спостерігався при прийомі бета-блокаторів (відношення ризиків 0,72; 95% довірчий інтервал (ДІ) від 0,66 до 0,79, $p<0,0001$). Після коригування на коморбідність вплив на виживаність здійснювали лише бета-блокатори.
Kestenbaum B., Gillen D.L., Sherrard D.J., Seliger S., Ball A., Stehman-Breen C. Calcium channel blocker use and mortality among patients with end-stage renal disease // Kidney Int. — 2002. — Vol. 61. — P. 2157-2164.	Проведено аналіз впливу прийому блокаторів кальцієвих каналів на загальну і серцево-судинну смертність на когорті 3716 пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі. З обстежених хворих 51% отримували блокатор кальцієвих каналів.	Застосування блокатора кальцієвих каналів знижувало ризик загальної смертності на 21% (ВР 0,79; 95% ДІ від 0,69 до 0,90) і ризик серцево-судинної смертності — на 26% (ВР 0,74; 95% ДІ від 0,60 до 0,91). У хворих з існуючими раніше серцево-судинними захворюваннями застосування блокаторів кальцієвих каналів було пов'язано зі зниженням загальної і серцево-судинної смертності на 23 і 22% відповідно.
Efrati S., Zaidenstein R., Dishy V., Beberashvili I., Sharist M., Averbukh G., Golik A., Weissgarten G. ACE inhibitors and survival of hemodialysis patients // Am. J. Kidney Dis. — 2002. — Vol. 40. — P. 1023-1029.	Вивчали вплив застосування іАПФ на загальну смертність у пацієнтів на гемодіалізі. Шістдесят хворих отримували іАПФ, а 66 осіб увійшли до контрольної групи.	Хоча АТ достовірно не відрізнявся між досліджуваними групами, застосування іАПФ знижувало смертність на 52% (ВР 0,48; 95% ДІ від 0,25 до 0,91, $p<0,002$). Зменшення відносного ризику в осіб <65 років було особливо значущим (ВР 0,21; 95% ДІ від 0,08 до 0,58, $p=0,0006$).

Таблиця 2. Метааналізи та рандомізовані дослідження корекції АТ у діалітичних пацієнтів

Публікація	Характеристика дослідження	Результат
Tepe M., Hopfenmueller W., Scholze A., Maier A., Zidek W. Effect of amlodipine on cardiovascular events in hypertensive haemodialysis patients // <i>Nephrol. Dial. Transplant.</i> — 2008. — Vol. 23. — P. 3605-3612.	У проспективному рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому багатоцентровому дослідженні вивчали вплив амлодипіну на розвиток серцево-судинних подій у 251 пацієнта з гіпертонічною хворобою, що перебував на гемодіалізі. Сто двадцять три пацієнти були рандомізовані на амлодипін (10 мг один раз на добу) і 128 — на прийом плацебо. Первинною кінцевою точкою була смертність від будь-якої причини. Вторинна кінцева точка була комбінована і включала смертність від будь-якої причини або серцево-судинну смертність. Середній вік пацієнтів становив 61 рік, а середній період спостереження — 19 місяців [8-30].	Первинна кінцева точка розвинулася в 15 (12%) пацієнтів, які отримували амлодипін, і 22 (17%) хворих, які отримували плацебо (BP 0,65; 95% ДІ від 0,34 до 1,23; p=0,19). Вторинна кінцева точка спостерігалася в 19 (15%) пацієнтів групи амлодипіну і 32 (25%) хворих групи плацебо (BP 0,53; 95% ДІ від 0,31 до 0,93, p=0,03).
Cice G., Ferrara L., D'Andrea A., D'Isa S., Di B.A., Cittadini A., Russo P.E., Golino P., Calabro R. Carvedilol increases two-year survival in dialysis patients with dilated cardiomyopathy: a prospective, placebo-controlled trial // <i>J. Am. Coll. Cardiol.</i> — 2003. — Vol. 41. — P. 1438-1444.	Оцінювали вплив карведилолу на смертність діалітичних хворих із дилатаційною кардіоміопатією. Загалом 114 пацієнтів на гемодіалізі з дилатаційною кардіоміопатією були рандомізовані на групи, які отримують карведилол або плацебо на додаток до стандартної терапії. Перший аналіз був проведений через рік після початку дослідження і супроводжувався додатковим періодом спостереження протягом 12 місяців.	Через 2 роки від початку дослідження ЕхоКГ показала значне ослаблення патологічного ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ) на тлі карведилолу (менший діаметр порожниці ЛШ і більш висока фракція викиду (ФВ) в групі активного лікування, ніж у групі плацебо). Через два роки в групі карведилолу померло 51,7% пацієнтів, а в групі плацебо — 73,2% (p<0,01). Окрім того, було значно менше серцево-судинних смертей (29,3%) і госпіталізацій (34,5%) серед хворих, які отримували карведилол, ніж серед пацієнтів, які отримували плацебо (67,9 і 58,9% відповідно, p<0,00001) [15].
Zannat F., Kessler M., Leher P., Grunfeld J.P., Thuilliez C., Leizorovicz A., Lechat P. Prevention of cardiovascular events in end-stage renal disease: Results of a randomized trial of fosinopril and implications for future studies // <i>Kidney Int.</i> — 2006. — Vol. 70. — P. 1318-1324.	Пацієнти на гемодіалізі були рандомізовані на дві групи: добровольці, які отримували 5 мг фозіноприлу з титрацією дози до 20 мг/добу (n=196) або плацебо (n=201), а також традиційну терапію протягом 24 місяців. Первинною кінцевою точкою були фатальні і нефатальні первинні великі кардіоваскулярні події (серцево-судинна смерть, клінічна смерть, нефатальний інсульт, серцева недостатність, інфаркт міокарда або реваскуляризація).	Було показано, що застосування фозіноприлу істотно не впливає на комбіновану первинну кінцеву точку (BP 0,93; 95% ДІ від 0,68 до 1,26, p=0,35, n=397). При проведенні вторинного аналізу згідно з протоколом (n=380, низка пацієнтів були виключені з аналізу) відзначалася тенденція на користь застосування фозіноприлу (скоригований BP 0,79; 95% ДІ від 0,59 до 1,1, p=0,099). При цьому в пацієнтів із вихідною артеріальною гіпертензією використання фозіноприлу значно знижувало як систолічний, так і діастолічний АТ.
Li P.K., Chow K.M., Wong T.Y., Leung C.B., Szeto C.C. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor on residual renal function in patients receiving peritoneal dialysis. A randomized, controlled study // <i>Ann. Intern. Med.</i> — 2003. — Vol. 139. — P. 105-112.	Рандомізоване відкрите одноцентрове контрольоване дослідження, у якому оцінювали вплив іАПФ раміприлу на зниження залишкової функції нирок у хворих із термінальною стадією ХХН, що перебувають на перитонеальному діалізі. У дослідження було включено 60 пацієнтів, які отримують перитонеальний діаліз. Пацієнти були рандомізовані на групи, що приймає раміприл (5 мг/добу), і групу без лікування.	Протягом 12 місяців у групі раміприлу середня залишкова ШКФ знизилася на 2,07 мл/хв/1,73 м ² , а в контрольній групі — на 3,00 мл/хв/1,73 м ² (BP 0,93 мл/хв/1,73 м ² ; 95% ДІ від 0,09 до 1,78 мл/хв/1,73 м ² , p=0,03). Однак летальність від будь-яких причин, тривалість госпіталізації, а також частота серцево-судинних ускладнень між групами суттєво не відрізнялися.
Takahashi A., Takase H., Toriyama T., Sugiura T., Kurita Y., Ueda R., Dohi Y. Candesartan, an angiotensin II type-1 receptor blocker, reduces cardiovascular events in patients on chronic haemodialysis: a randomized study // <i>Nephrol. Dial. Transplant.</i> — 2006. — Vol. 21. — P. 2507-2512.	Вісімдесят пацієнтів, що перебувають на хронічному гемодіалізі (47 чоловіків і 33 жінки, середній вік — 61±1 рік) в стабільному стані і без будь-яких клінічних ознак серцевих захворювань, були випадковим чином розподілені на хворих, які приймали кандесартан у дозі 4-8 мг/добу (n=43) або які не приймали препарати (контрольна група, n=37), з подальшим наглядом протягом 19,4±1,2 місяця. Кінцевими точками були фатальний/нефатальний інфаркт міокарда, нестабільна стенокардія, застійна серцева недостатність, важка аритмія і раптова смерть.	Під час спостереження серцево-судинні події спостерігалися в 7 пацієнтів у групі кандесартану і 17 хворих у контрольній групі. Аналіз Каплана — Мейера показав, що серцево-судинні ускладнення і смертність були достовірно (p<0,01) вищими в контрольній групі, ніж у групі кандесартану (45,9% проти 16,3% і 18,9% проти 0,0% відповідно).
Suzuki H., Kanno Y., Sugahara S., Ikeda N., Shoda J., Takenaka T., Inoue T., Araki R. Effect of angiotensin receptor blockers on cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis: an open-label randomized controlled trial // <i>Am. J. Kidney Dis.</i> — 2008. — Vol. 52. — P. 501-506.	У пацієнтів віком від 30 до 80 років, які перебували на гемодіалізі від 2 до 3 разів на тиждень протягом від 1 до 5 років, у 5 клінічних центрах вивчали доцільність застосування блокторів рецепторів ангіотензину II (валсартану, кандесартану і лозартану) (БРАТ II). Триста шістьдесят пацієнтів були випадковим чином розподілені на 2 групи (по 180 хворих): які отримують і не одержують БРАТ II. Середній вік пацієнтів становив 60 років, із них 59% чоловіків, а 51% хворих страждав на цукровий діабет. Середній переддіалітичний систолічний АТ становив 154 мм рт. ст. Первинною кінцевою точкою був розвиток фатальних і нефатальних серцево-судинних подій (інфаркту міокарда, інсульту, застійної серцевої недостатності, аортокоронарного шунтування або черезшкірних коронарних втручань). Вторинною кінцевою точкою була смертність від усіх причин.	У ході дослідження було зафіксовано 93 летальні випадки або нефатальні серцево-судинні події (52%), з них 34 (19%) випадки в групі БРАТ II і 59 (33%) — у контрольній групі. Після внесення поправки на вік, стать, наявність діабету, систолічний АТ і центр, у якому проводилося дослідження, встановлено, що лікування із застосуванням БРАТ II було незалежно пов'язано зі зниженням фатальних і нефатальних серцево-судинних подій (BP 0,51; 95% ДІ від 0,33 до 0,79; p=0,002). За аналізований період було зафіксовано 63 летальні випадки: 25 (14%) у групі БРАТ II і 38 (21%) у контрольній групі (BP 0,64; 95% ДІ від 0,39 до 1,06, p=0,1).

Публікація	Характеристика дослідження	Результат
Cice G., Di Benedetto A., D'Isa S., D'Andrea A., Marcelli D., Gatti E., Calabró R. Effects of telmisartan added to Angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in hemodialysis patients with chronic heart failure a double-blind, placebo-controlled trial // J. Am. Coll. Cardiol. — 2010. — Vol. 56. — P. 1701-1708.	У трирічному рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому багатоцентровому дослідженні за участю 30 італійських клінік вивчали вплив телмісартану на загальну і серцево-судинну смертність у пацієнтів на гемодіалізі з комбінованою ХСН і зниженою ФВ ЛШ при додаванні до стандартної терапії іАПФ. Загалом 332 пацієнти були включені в дослідження (165 осіб отримували телмісартан, 167 — плацебо). Середній період спостереження становив 35,5±8,5 міс. (медіана: 36 місяців; діапазон: від 2 до 40 місяців). У ході дослідження оцінювали загальну і серцево-судинну смертність і госпіталізацію з приводу ХСН.	Встановлено, що при прийомі телмісартану протягом трьох років значно знижувалася смертність від усіх причин (35,1% проти 54,4%; $p < 0,0001$), серцево-судинна смертність (30,3% проти 43,7%; $p < 0,0001$), а також частота госпіталізацій із приводу ХСН (33,9% проти 55,1%; $p < 0,0001$). За допомогою аналізу пропорційних ризиків Кокса показано, що телмісартан був незалежним чинником, що визначає смертність від усіх причин (ВР 0,51; 95% ДІ від 0,32 до 0,82, $p < 0,01$), серцево-судинну смертність (ВР 0,42; 95% ДІ від 0,38 до 0,61, $p < 0,0001$) і госпіталізацію з приводу ХСН (ВР 0,38; 95% ДІ від 0,19 до 0,51; $p < 0,0001$). Основним побічним ефектом у групі терапії телмісартаном була гіпотонія, яка траплялася в 16,3% у групі телмісартану і 10,7% у групі плацебо.

препаратів слід брати до уваги функцію нирок. У хворих із низькою ШКФ (менше ніж 30-50 мл/хв) добову дозу гідрофільних препаратів необхідно зменшити. У табл. 1, 2 надано результати когортних та рандомізованих клінічних досліджень щодо клінічної ефективності різних груп антигіпертензивних засобів у пацієнтів, що перебувають на програмному діалізі.

Лозартан і його активний метаболіт Е-3174, а також ірбесартан і кандесартан не елімінуються з плазми крові при гемодіалізі. На відміну від зазначених препаратів епросартан виявляється в діалізаті, однак частка елімінованого таким чином препарату незначна і немає потреби в його додатковому прийомі (табл. 3.)

Таблиця 3. Вплив гемодіалізу на виведення медикаментозних засобів

Група	Елімінуються з плазми крові при гемодіалізі	Не елімінуються з плазми крові при гемодіалізі
іАПФ	Каптоприл Периндоприл Еналаприл	Квінаприл Цилазаприл
АРА	Епросартан (незначно і не потребує додаткового прийому)	Лозартан Ірбесартан Кандесартан

Висновки

На підставі наведеного вище можна зробити такі висновки:

1. Артеріальна гіпертензія, будучи одночасно найважливішим фактором ризику розвитку

і прогресування серцево-судинних захворювань і ХХН, є суттєвим незалежним чинником кардіоваскулярного ризику і причиною смерті пацієнтів, що перебувають на програмному діалізі.

- З метою ефективного контролю за рівнем артеріального тиску та оптимізації антигіпертензивної терапії пацієнти, що перебувають на програмному діалізі, повинні постійно в домашніх умовах контролювати артеріальний тиск, що навіть більш важливо, ніж перед- і постдіалізне вимірювання в умовах діалізного центру.
- Цільовий артеріальний тиск у пацієнтів на діалізі остаточно не встановлений, проте на підставі наявних досліджень можна рекомендувати систолічний АТ нижче від 140 мм рт. ст., але не нижче від 110 мм рт. ст., а діастолічний — нижче від 90 мм рт. ст.
- Наявні результати клінічних досліджень не дозволяють віддати перевагу якомусь класу антигіпертензивних препаратів, а призначення іАПФ і БРАТ II як найбільш оптимальних повинно супроводжуватися контролем швидкості клубочкової фільтрації та рівня калію в сироватці крові.
- Для подальшого вдосконалення фармакотерапії артеріальної гіпертензії в пацієнтів на програмному діалізі необхідно проведення великих клінічних рандомізованих досліджень.

Список використаної літератури

- Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах «Надання медичної допомоги хворим на хронічну хворобу нирок V стадії, які лікуються гемодіалізом». — 2015.
- Кобалава Ж.Д., Гудков К.М. Секреты артериальной гипертонии: ответы на ваши вопросы. — М., 2004. — 243 с.
- Лондон Ж.М. Регуляция артериального давления и лечение гипертонии у больных с терминальной почечной недостаточностью на программном гемодиализе // Нефрология. — 2000. — № 1. — С. 90-91.
- Поширеність хронічної хвороби нирок V стадії у світі та в Україні. Режим доступу: <http://health-ua.com/stati/nephrology/poshirenist-hronighnoyi-hvorobi-nirok-vd-stadiyi-uvviti-ta-v-ukrayini/html>
- Свищенко Е.П. Блокаторы рецепторов ангиотензина II в кардиологии / Е.П. Свищенко, Л.В. Безродная, Л.А. Мищенко и др. — К: Инфо, 2002.

6. Baker W.L., White W.B. Safety of mineralocorticoid receptor antagonists in patients receiving hemodialysis // *Ann. Pharmacother.* — 2012. — Vol. 46. — P. 889-894.
7. Basile C., Lomonte C., Vernagione L. et al. The relationship between the flow of arteriovenous fistula and cardiac output in haemodialysis patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2008. — Vol. 23. — № 1. — P. 282-287.
8. Bombardieri A.S. Mineralocorticoid receptor antagonists in end-stage renal disease: efficacy and safety // *Blood Purif.* — 2016. — Vol. 41. — P. 166-70.
9. Charra B., Catemard E., Ruffer M. Survival as an index of adequacy of dialysis / B. Charra, E. Catemard, M. Ruffer // *Kidney Int.* — 1992. — Vol. 41. — P. 1286-1291.
10. Cohen E.P. Hypertension in chronic hemodialysis: viewing a paradox, and some notes on therapy // *Dialys and Transplant.* — 2000. — Vol. 29. — № 9. — P. 535-542.
11. Dhakal M.P., Sloand J.A. Prevalence of hypertension and adequacy of blood pressure control in hemodialysis patients // *Dial. and Transplant.* — 2000. — Vol. 29. — P. 628-637.
12. Ellison D.H., Hoorn E.J., Wilcox C.S. // *Diuretics. Hypertension and the Kidney.* — 2012. — Vol. 50. — P. 1879-1916.
13. Fernandez L.M., Teruel J.L., Quereda C. Predialysis arterial hypertension: risk factor for cardiovascular mortality during hemodialysis treatment // *Nefrologia.* 2005. — Vol. 25. — Suppl. 4. — P. 23-27.
14. Flevari P., Kalogeropoulou S., Drakou A. et al. Spironolactone improves endothelial and cardiac autonomic function in non heart failure hemodialysis patients // *J. Hypertens.* — 2013. — Vol. 31. — P. 1239-1244.
15. Goodkin D.A., Bragg-Gresham J.L., Koenig K.G. et al. Association of comorbid conditions and mortality in hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2003. — Vol. 14. — P. 3270-3277.
16. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of cardiology Guidelines for the management of Arterial Hypertension Guidelines Committee // *J. Hypertens.* — 2003. — 21. — P. 1011-1053.
17. Horl M.P., Horl W.H. Hemodialysis-associated hypertension: pathophysiology and therapy // *Am. J. Kidney Dis.* — 2002. — Vol. 39. — P. 227-244.
18. Krasniak A., Drod M., Pasowicz M., Chmiel G. et al. Factors involved in vascular calcification and atherosclerosis in maintenance haemodialysis patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2007. — Vol. 22. — № 2. — P. 515-521.
19. Kumra R., Bargman J.M. A review of diuretic use in dialysis patients // *Adv. Perit. Dial.* — 2014. — Vol. 30. — P. 115-119.
20. Levey A., Beto A., Coronado B.E. et al. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? // *Am. J. Kidney Dis.* — 1998. — Vol. 32. — P. 853-906.
21. Levey S.A., Eknoyan G. Cardiovascular disease in chronic renal disease // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 1999. — Vol. 14. — P. 828-833.
22. Locatelli F., Covic A., Chazot C. et al. Optimal composition of the dialysate, with emphasis on its influence on blood pressure // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004. — Vol. 19. — № 4. — P. 785-796.
23. Matsumoto Y., Mori Y., Kageyama S. et al. Spironolactone reduces cardiovascular and cerebrovascular morbidity and mortality in hemodialysis patients // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 2014. — Vol. 63. — P. 528-536.
24. Moeller S., Gioberge S., Brown G. ESRD patients in 2001: global overview of patients, treatment modalities and developing trends // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2002. — Vol. 17. — № 12. — P. 2071-2076.
25. Nitta K., Akiba T., Nihei H. Aldosterone blockade and vascular calcification in hemodialysis patients // *Amer. J. Med.* — 2003. — Vol. 115. — P. 250.
26. Rocco M.V., Yan G., Heyka R.J., Benz R., Cheung A.K. HEMO Study Group. et al. Risk factors for hypertension in chronic hemodialysis patients: baseline data from the HEMO study // *Am. J. Nephrol.* — 2001. — Vol. 21. — P. 280-288.
27. Rossignol P., Frimat L., Zannad F. The safety of mineralocorticoid antagonists in maintenance hemodialysis patients: two steps forward // *Kidney Int.* — 2019. — Vol. 95. — P. 747-749.
28. Shavit L., Lifschitz M.D., Epstein M. Aldosterone blockade and the mineralocorticoid receptor in the management of chronic kidney disease: current concepts and emerging treatment paradigms // *Kidney Int.* — 2012. — Vol. 81. — P. 955-968.
29. 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.* — 2019. — Vol. 14. — P. 95-102.
30. Taheri S., Mortazavi M., Pourmoghadas A. et al. A prospective doubleblind randomized placebo-controlled clinical trial to evaluate the safety and efficacy of spironolactone in patients with advanced congestive heart failure on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* — 2012. — Vol. 23. — P. 507-512.
31. Zoccali C. Cardiovascular risk in uraemic patients is it fully explained by classical risk factors? // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2000. — Vol. 15. — № 4. — P. 454-457.
32. Zoccali C., Mallamaci F., Tripepi G. Hypertension as a cardiovascular risk factor in end-stage renal failure // *Curr. Hypertens. Rep.* — 2002. — Vol. 4. — № 5. — P. 381-386.

Надійшла до редакції 21.05.2020 р.

THE FEATURES OF ANTIHYPERTENSIVE THERAPY IN PATIENTS RECEIVING PROGRAMMED HEMODIALYSIS (REVIEW)

I.P. Katerenchuk

Abstract

The article represents the analysis of scientific publications, results of cohort and randomized clinical studies dedicated to the evaluation of efficacy of different antihypertensive medications groups in achieving blood pressure target levels and prediction of cardiovascular events. It was estimated the preferred groups of medications and cautions for their usage in patients with arterial hypertension receiving programmed dialysis.

Keywords: arterial hypertension, antihypertensive therapy, programmed dialysis.