

# Динамика артериальной гипертензии и выживаемость у пациентов на гемодиализе

А.Б. Сабодаш<sup>1,2</sup>, К.А. Салихова<sup>2</sup>, Г.А. Земченков<sup>2</sup>, О.В. Макарова<sup>2</sup>, В.В. Скатерникова<sup>2</sup>, Н.С. Казанцева<sup>2</sup>, А.В. Банишевская<sup>2</sup>, А.Ю. Земченков<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, кафедра нефрологии и диализа, 197022, ул. Льва Толстого, 17, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> ББраун Авитум Руссланд Клиникс, 193318, ул. Бадаева, 1, к. 1, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, кафедра внутренних болезней и нефрологии, 191015, Кирочная, 41, Санкт-Петербург, Россия

## Arterial hypertension dynamics and survival in hemodialysis patients

A.B. Sabodash<sup>1,2</sup>, K.A. Salikhova<sup>2</sup>, G.A. Zemchenkov<sup>2</sup>, O.V. Makarova<sup>2</sup>, V.V. Skaternikova<sup>2</sup>, A.V. Banishevskaya<sup>2</sup>, N.S. Kazantseva<sup>2</sup>, A.Y. Zemchenkov<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State medical university, nephrology and dialysis chair, 17, L'va Tolstogo str., Saint-Petersburg, 197022 Russia

<sup>2</sup> B Braun Avitum Russland Clinics, 1-1, Badaeva str., Saint-Petersburg, 193318 Russia

<sup>3</sup> I.I.Mechnikov North-Western State medical university, internal diseases and nephrology chair, 41, Kirochnaya str., Saint-Petersburg, 191015 Russia

**Ключевые слова:** гемодиализ, артериальная гипертензия, «домашнее» артериальное давление, междиализное артериальное давление, выживаемость

### Резюме

**Цель:** оценить значение уровней артериального давления (АД), измеряемого в разных временных точках «диализной» недели, и его динамику на протяжении исследования для прогноза у гемодиализных пациентов.

**Пациенты и методы:** у 133 пациентов одного диализного центра в трехлетнем проспективном исследовании оценено влияние уровней АД перед сеансом гемодиализа, в ходе, после сеанса, а также в междиализный интервал и динамики этих показателей на выживаемость пациентов.

**Результаты:** АД у большинства пациентов, снижаясь в ходе диализа (на 7,4 мм Hg), продолжает уменьшаться в последующий междиализный день (на 2,2 мм Hg). АД перед сеансом составило  $139 \pm 19$  и  $81 \pm 12$ , в целом, соответствуя целевому (<140 и 90 мм Hg) у 59% женщин и 49% мужчин. Двухлетняя выживаемость с момента включения в исследование составила  $87,7 \pm 3,0\%$ , трехлетняя –  $79,4 \pm 4,6\%$ . Двухлетняя выживаемость пациентов по Kaplan-Meier не зависела от преддиализного и интрадиализного АД; влияние последиализного АД приближалось к статистической значимости при выделении подгруппы нижнего тертиля АД ( $p=0,08$ ). Междиализное систолическое АД выше 123 мм Hg (граница нижнего и среднего тертиля) разделяло пациентов по выживаемости ( $p=0,04$ ); статистически наиболее достоверным различие в выживаемости оказалось при разделении подгрупп по границе в 127 мм Hg ( $\chi^2$  в Log-Rank тесте = 4,77;  $p=0,029$ ). В ходе исследования зафиксировано достоверное снижение всех параметров АД, но только динамика систолического междиализного АД была связана с лучшей выживаемостью ( $p=0,019$ ).

**Заключение:** АД в междиализные дни и его динамика в процессе коррекции в большей степени, чем АД на диализе и его динамика влияет на выживаемость пациентов.

Адрес для переписки: Сабодаш Анастасия Борисовна  
E-mail: sabodash@list.ru

### Abstract

**The aim:** to evaluate arterial blood pressure (BP) measurement in different phases of “dialysis” week and its dynamics as a prognostic factor.

**Patients and method:** 133 patients of a dialysis center were assessed in three years prospective study in conjunction with blood pressure measurement before, during, and after dialysis session and in the interdialytic interval as well as its changes during the study.

**Results:** BP in most of patients decreases during dialysis session (by 6.9 mm Hg) and continues to decrease during interdialysis interval (by 2.2 mm Hg). BP before session was  $139 \pm 19 / 81 \pm 12$  mm Hg, being in target range (140/90 mm Hg) in 59% of women and 49% of men. Two year survival (Kaplan-Meier) was not associated with predialysis and intradialysis BP; the difference of survival was close to significance while comparing lower tertile of postdialysis BP with the rest of the group ( $p=0.08$ ). Interdialysis BP higher than 123 mm Hg (the border between lower and medium tertile) divides patients by survival ( $p=0.04$ ); this difference was the most significant while dividing by the border of 127 mm Hg ( $\chi^2$  in Log-Rank test = 4.77;  $p=0.029$ ). During the study all parameters of BP decreased significantly, but only for interdialysis BP the positive dynamics was associated with better survival ( $p=0.019$ ).

**Conclusion:** The interdialysis BP and its dynamics during correction are significantly associated with survival while the peridialysis BP and its dynamics are not.

**Key words:** hemodialysis, arterial hypertension, «home» blood pressure, interdialysis blood pressure, survival

### Вступление

Для пациентов с ХБП от начальных до преддиализных стадий сформированы более или менее стабильные представления о коррекции артериальной гипертензии [8], которые отражены в международных рекомендациях (KDIGO-2012 [45], позитивно прокомментированных K/DOQI-2013 [61] и EBP-2014 [62]), и поддержаны в ряде национальных инициатив [25, 38, 56], в частности, в Российских национальных рекомендациях 2014 года [11]. В то же время для пациентов на диализе подходы к коррекции артериальной гипертензии и целевым параметрам остаются во власти противоречий [11, 23, 33, 44, 63]. Несмотря на подготовку специального доклада Согласительной Конференции KDIGO по артериальному давлению при ХБП-C5D [49], его материалы не вошли в клинические рекомендации KDIGO 2012 года, а текущие практические рекомендации по коррекции АД у диализных пациентов обозначаются авторами как «основанные на мнении» [58]. Независимо проведенные мета-анализы рандомизированных исследований приводят свидетельства тому, что контроль артериального давления среди диализных пациентов связан со снижением частоты клинически важных сердечно-сосудистых событий (на 29-31%) и летальности (на 31-38%) [21, 41]. При этом эпидемиологические исследования часто говорят об обратном: среди 70 тысяч пациентов только группы с АД < 120 мм Hg и в диапазоне 120-140 мм Hg, а также группа с очень высоким АД (> 200 мм Hg) имели повышенные риски летальности [50]. В значительном числе работ не удавалось подтвердить неблагоприятное прогностическое значение высокого АД. В частности, в крупном эпидемиологическом исследовании только у пациентов моложе 40 и 50 лет наблюдалось незначительное нарастание рисков летальности с ростом систолического АД от 140 до 180 мм Hg и выше

160 мм Hg соответственно. В более старших группах риски летальности были выше при низком АД (менее 140 мм Hg) [53].

Несомненно, важным аспектом достижения целевого АД у диализных пациентов является приближение к «сухому весу» [19], но этот подход не свободен от рисков развития эпизодов интрадиализной гипотонии – не только как неприятного симптома в ходе сеанса, но и как фактора риска субклинической ишемии, сопровождаемой «оглушением» миокарда [52] и рисками развития инсульта [51], а также как причины снижения приверженности гипотензивной терапии [23]. Инструментальные методы оценки меры достижения эволемии способны помочь в относительно безопасном достижении «сухого веса» [4], в том числе и у детей [13]; векторный анализ биоимпеданса или биоимпедансная спектроскопия остаются наиболее часто применяемым методом, но не единственным, пригодным не только для исследовательских целей, но и для практической работы. Мониторирование относительного изменения объема крови в ходе диализа измерением гематокрита online ультразвуковым (Blood Volume Monitor – BVM) или фотометрическим (Crit-line) методом открыло возможность следить за процессом дегидратации в ходе сеанса диализа в режиме реального времени и вмешиваться в него [17], но строгое подтверждение эффективности управления ультрафильтрацией отрицательной обратной биологической связью с мониторингом относительного изменения объема крови еще ожидает подтверждения в завершенном, но не опубликованном пока рандомизированном исследовании (NCT01988181) [48] и ему подобных. Альтернативой мониторингованию относительного изменения объема крови могут стать попытки найти критическую величину абсолютного объема крови (возможно, менее 60 мл/кг), связанную с развитием симптоматики в ходе диализа;

абсолютный объем крови рассчитывается по изменению гематокрита в результате инфузии болюса 240 мл замещающего раствора в экстракорпоральный контур [47]. Если Crit-line и BVM работает на предотвращение падения давления, оценивая эффект ультрафильтрации, то система bioLogic RR Comfort, напротив, создана для управления ультрафильтрацией по уровню мониторируемого артериального давления [35].

Даже агрессивная дегидратация оставляет значительную долю пациентов на стандартном трехразовом диализе вне целевого диапазона АД [19], причем, сам агрессивный подход к дегидратации может быть опасным [43]. Несомненно, оптимальным решением для многих таких пациентов могло бы стать увеличение частоты сеансов диализа [46], однако ряд организационных (со стороны диализных центров) и личных (со стороны пациентов) причин делает этот подход для большей части пациентов мало приемлемым. Неизбежной становится медикаментозная терапия артериальной гипертензии.

Наряду с неопределенностью целевых значений АД и оптимальных подходов к достижению этих целей для пациентов с ХБП С5Д, нерешенным остается вопрос, какой интервал времени (временную точку) по отношению к «диализному циклу» (от начала одного сеанса до начала следующего) стоит избрать для оценки достижения коррекции АД: перидиализное (до и после сеанса диализа), интрадиализное (измерение АД в ходе сеанса каждые 30-60 минут), междиализное (44÷68 часов между сеансами диализа – самостоятельное измерение дома или аппаратное суточное мониторирование АД – СМАД). Очевидно, СМАД едва ли станет рутинным методом контроля АД из-за трудоемкости и обременительности для пациента. Кроме того, пациенты на гемодиализе оказываются подвержены значительным колебаниям объема внеклеточной жидкости и состава электролитов крови и в результате имеют выраженные колебания артериального давления.

Этим обосновывается предположение, что традиционные измерения давления медицинским персоналом непосредственно в ходе процедуры диализа, до и после нее могут неточно отражать полную картину динамики АД и, следовательно, потребность в его коррекции. Не определено, какие уровни АД следует использовать в качестве основания для начала терапии и контроля развития сердечно-сосудистых осложнений.

В проспективном исследовании в одном диализном центре мы оценили изменения уровней артериального давления на протяжении полутора лет и влияние исходных значений АД и его динамики, измеренного у диализных пациентов в различные временные точки «диализного цикла», на выживаемость пациентов.

## Материалы и методы

Детально организация проспективного наблюдательного исследования была представлена ранее при описании пилотной части исследования ранее [15]. В исследование на протяжении 2013-2015 годов были включены 133 превалентных стабильных пациента одного диализного центра. Артериальное давление (АД) фиксировалось перед, во время и после сеанса гемодиализа (ГД) для первого, второго и третьего сеансов в неделю; также регистрировались результаты самостоятельного измерения пациентами АД в междиализные дни одной недели. Пациентов обучали измерению АД в стандартных условиях. Самостоятельно измеренное АД фиксировалось в дневниках (не менее 3 раз за междиализный день), все результаты использовались при расчете средних значений систолического и диастолического давления за день. В диализном центре регистрировалось АД, измененное перед началом подключения пациента к аппарату, в ходе сеанса диализа (ежечасно у пациентов с АД в целевом диапазоне и чаще – у пациентов с АД вне целевого диапазона) и после диализа. Недельные данные по артериальному давлению и другим параметрам собирались дважды с интервалом в 18 месяцев. В оценке выживаемости в качестве потенциально влияющих переменных использовались средние значения измерений за три сеанса диализа или за четыре междиализных дня.

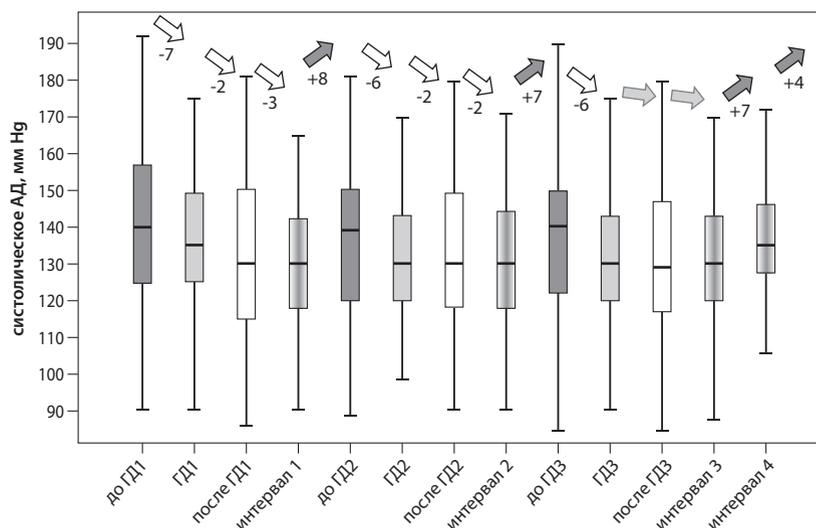
На старте исследования возраст пациентов составлял  $55 \pm 14$  лет, медиана срока заместительной почечной терапии (ЗПТ) – 29 месяцев (ИР  $12 \div 99$ ), диапазон длительности ЗПТ – от 5 до 360 месяцев. Продолжительность сеансов диализа составляла  $266 \pm 21$  минут; скорость кровотока –  $319 \pm 38$  мл/мин; 94,5% сеансов проведено на артерио-венозной фистуле, 4,3% сеансов – на сосудистом протезе, 1,1% сеансов – на перманентном центральном венозном катетере; скорости кровотока и продолжительность сеансов значительно не различались для разных видов сосудистого доступа. Скорость потока диализата была, как правило, 500 мл/мин, только в 2% сеансов диализа – 600-800 мл/мин. Обеспеченная доза диализа составила  $1,43 \pm 0,20$  (eKt/V). В среднем артериальное давление (АД) перед сеансом составляло  $139 \pm 19$  и  $81 \pm 12$  мм Hg, соответствуя целевому (<140 и 90 мм Hg) у 59% женщин и 49% мужчин. Медиана уровня гемоглобина равнялась 112 г/л, интерквартильный размах (ИР) –  $101 \div 120$  г/л; доля пациентов в целевом диапазоне (100-120 г/л) – 64%, еще в 15% случаев уровень гемоглобина превышал 120 г/л без терапии эритропоэтином. Содержание альбумина в крови –  $40 \pm 3$  г/л; индекс массы тела  $25,4 \pm 4,6$ . Объем ультрафильтрации (УФ) за сеанс –  $2,3 \pm 0,9$  л, междиализная прибавка веса составляла  $3,3 \pm 1,4\%$  от «сухого» веса. Уровень натрия в диализирующем растворе устанавливался в примерном соответствии с уровнем натрия в крови [28] в диапазоне 135÷142 (медиана –

138, ИР  $137 \div 140$ ) ммоль/л и не изменился за неделю измерений АД.

Статистический анализ проводили при помощи прикладных статистических программ SPSS.20 и Excel 2010, используя стандартные методы описательной статистики: вычисление средних значений и стандартного отклонения при нормальном распределении величин или определение медианы и интерквартильного размаха [ИР] между первым и четвертым квартилем. Проверку гипотезы о нормальности распределения проводили при помощи критерия Колмогорова-Смирнова. Для сравнения величин с нормальным распределением использовали t-тест Стьюдента. Для сравнения непрерывных величин с распределением, отличным от нормального, использовали тест Вилкоксона. Достоверность различий количественных параметров и их динамики определяли с помощью t-критерия Стьюдента для независимых и связанных выборок. Для сравнения категориальных переменных использовали  $\chi^2$ -тест с коррекцией Бонферрони при множественных сравнениях. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ . Оценка достоверности различий выживаемости проводилась по методу Каплан-Мейера, а также в регрессионных моделях Кокса с включением в модели факторов, способных оказать существенное влияние на выживаемость. Выживаемость пациентов рассчитывалась с момента включения пациента в исследование (первая недельная оценка АД). К этому времени медиана срока ЗПТ составляла 29 (ИР  $12 \div 99$ ) месяцев. Вторая недельная оценка АД проводилась через  $18 \pm 3$  месяцев после первой; под длительностью исследования в публикации понимали интервал между ними. Последующее наблюдение ( $27 \pm 10$  месяцев) определено как время от первой недельной оценки АД до исхода лечения или даты закрытия базы данных исследования. Медиана общего срока лечения диализом составила 58 (ИР  $37 \div 128$ ) месяцев.

## Результаты

В ходе «диализной недели» – от начала первого сеанса за неделю к окончанию трехдневного интервала – наблюдалась закономерная динамика систолического АД: АД снижалось от преддиализного к интрадиализному в среднем на 6-7 мм Hg; после сеанса диализа АД было несколько ниже интрадиализного, но дисперсия значений АД возрастала. В междиализ-



**Рисунок 1. Динамика систолического АД в течение "диализной недели"**

ГД1,2,3 – первый, второй и третий сеансы ГД в течение недели, интервал 1,2,3 – междиализные интервалы, интервал 4 – второй день длинного междиализного интервала.

Стрелками обозначено изменение АД между соответствующими периодами: светлые – снижение, темные – повышение АД, статистически значимые изменения отмечены значениями.

Горизонтальной линией в прямоугольнике отмечена медиана, верхняя и нижняя границы прямоугольника обозначают верхний – Q75 – (75% значений) и нижний – Q25 – (25% значений) квартили, отсекая диапазон, в котором находится половина значений анализируемой величины – интерквартильный размах – ИР); вертикальные линии отмечают границы диапазона значений, за которым находятся только высказывающиеся величины (от  $Q25 - 1,5 \times \text{ИР} \times k1$  до  $Q75 + 1,5 \times \text{ИР} \times k2$ , коэффициенты  $k$  зависят от симметричности распределения).

ный интервал происходило дальнейшее снижение систолического АД (рис. 1).

Диастолическое АД за «диализный» цикл изменялось в меньшей степени; достоверными были снижение диастолического АД от преддиализного к средней величине за сеанс диализа ( $-1,5$  мм Hg, 95% ДИ  $-0,2 \div -2,9$  мм Hg,  $p=0,02$ ) и повышение от междиализного к преддиализному  $+2,0$  мм Hg, 95% ДИ  $+0,4 \div +3,2$  мм Hg,  $p=0,03$ ).

Средние уровни систолического и диастолического АД по группе имели слабую тенденцию к повышению с увеличением возраста и срока заместительной почечной терапии, но эти тенденции не достигали статистической значимости. Мужчины имели более высокое, чем женщины, систолическое и диастолическое АД во время сеанса и после него, но не перед сеансом и не в междиализный интервал (таблица 1).

В ходе последующего наблюдения в рамках исследования ( $27 \pm 10$  месяцев) оценена выживаемость пациентов в зависимости от исходных характеристик АД и от последующей динамики АД. Двухлетняя выживаемость с момента включения в исследование составила  $87,7 \pm 3,0\%$ , трехлетняя –  $79,4 \pm 4,6\%$ . Возраст на старте наблюдения составил  $55 \pm 14$  лет, медиана срока заместительной почечной терапии – 29 месяцев (ИР  $12 \div 99$ ).

Выживаемость между подгруппами пациентов, разделенных по тертилям систолического АД,

Таблица 1

Артериальное давление в диализном цикле у мужчин и женщин

	АД, мм Нг	мужчины	женщины	достоверность отличия, <i>p</i>
СИСТОЛИЧЕСКОЕ	до ГД	140±18	136±21	0,178
	сеанс ГД	135±15	128±20	0,014
	после ГД	136±19	126±20	0,006
	между ГД	131±16	129±18	0,470
ДИАСТОЛИЧЕСКОЕ	до ГД	83±12	79±11	0,085
	сеанс ГД	82±13	77±10	0,012
	после ГД	81±9	75±11	<0,001
	между ГД	84±14	77±11	0,079

не различалась при измерении АД до сеанса диализа (рис. 2А), в ходе сеанса диализа (рис. 2Б) и после сеанса (рис. 2В); При выделении нижнего тертиля последиализного АД выявлялась тенденция к лучшей выживаемости (рис. 2Г). При этом различия в выжи-

ваемости между подгруппами пациентов, разделенными по тертилям измеренного в междиализный интервал АД, приблизились к достоверности (рис. 2Д), а при объединении двух верхних тертилей (рис. 2Е) были достоверными.

Для междиализного систолического АД выполнена серия дополнительных анализов выживаемости по Каплан-Мейеру при разделении пациентов на подгруппы по границе систолического междиализного АД в диапазоне вблизи границы нижней трети (121÷131 мм Нг) – рис. 3. Статистически наиболее достоверным различие в выживаемости оказалось при разделении подгрупп по границе в 127 мм Нг ( $\chi^2$  в Log-Rank тесте = 4,77;  $p=0,029$ ), оставаясь достоверной при разделении по уровню междиализного АД в диапазоне 125÷128 мм Нг ( $p=0,044÷0,037$ ).

За период исследования АД во всей группе пациентов снизилось по всем временным (по отношению к «диализному циклу») точкам измерения (таблица 2)

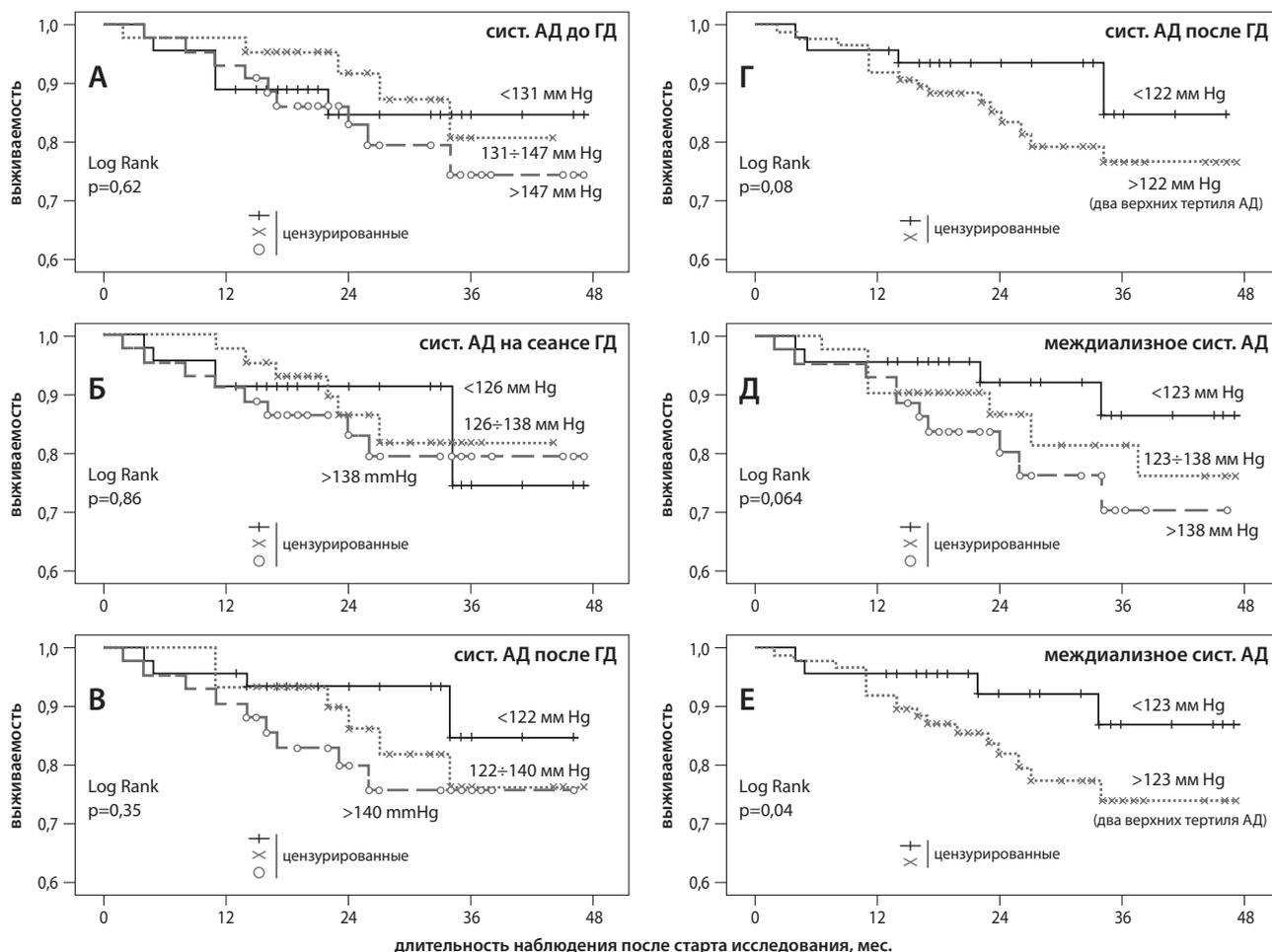
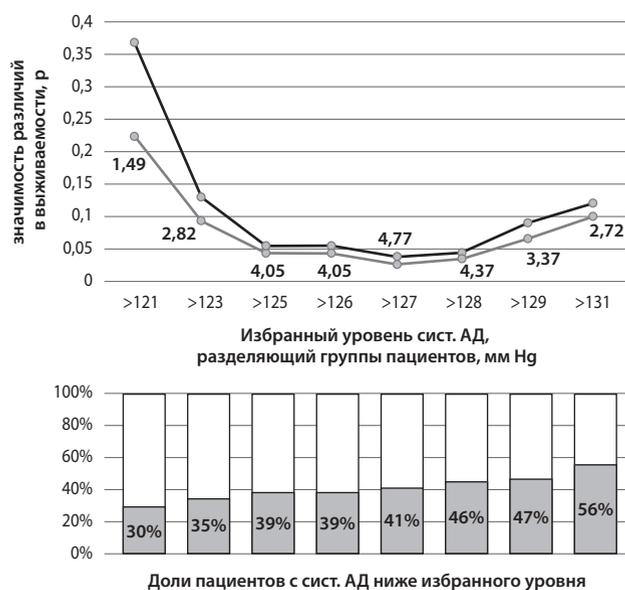


Рисунок 2. Выживаемость по Каплан-Мейер подгрупп пациентов после старта исследования в зависимости от систолического АД, измеренного в разные временные точки: до сеанса (А), в ходе сеанса (Б), после сеанса (В и Г) и в междиализный интервал (Д и Е); на графиках (Г) и (Е) нижний тертиль АД сравнивается с двумя верхними.



**Рисунок 3. Достоверность различий в выживаемости подгрупп при разделении пациентов по уровню междиализного систолического АД 121÷131 мм Hg (серия анализов по Каплан-Мейеру: без стратификации – черная линия, при стратификации по полу – серая линия)**

На графике представлены значения  $\chi^2$  в Log-Rank тесте (Mantel-Cox) для анализа со стратификацией по полу. В нижней части рисунка представлены доли пациентов с АД ниже избранного уровня.

Хотя наибольшее изменение АД зафиксировано для преддиализного АД, наибольшее влияние на выживаемость оказывала динамика междиализного систолического АД. Влияние динамики АД за время наблюдения на выживаемость пациентов в регрессионных моделях Кокса представлена в таблице 3. Среди пациентов были выделены подгруппы с АД в верхнем тертиле артериального давления, измеренного в соответствующий период (нижние строки в каждом из блоков таблицы 3). Только в отношении междиализного АД выявлено статистически зна-

Таблица 2

**Динамика АД за время наблюдения, мм Hg**

время измерения	среднее изменение*	стандартное отклонение	достоверность отличия от 0, p
систолическое, n=107			
до диализа	-9,1	10,2	p<0,001
на сеансе	-5,3	10,9	p<0,001
после диализа	-5,0	17,1	p=0,003
междиализное	-5,8	18,3	p=0,001
диастолическое, n=107			
до диализа	-4,5	10,9	p<0,001
на сеансе	-3,7	13,0	p=0,004
после диализа	-3,8	12,1	p=0,001
междиализное	-4,1	11,1	p<0,001

\* – нормальный характер распределения величин изменения оценивался по критерию Колмогорова-Смирнова

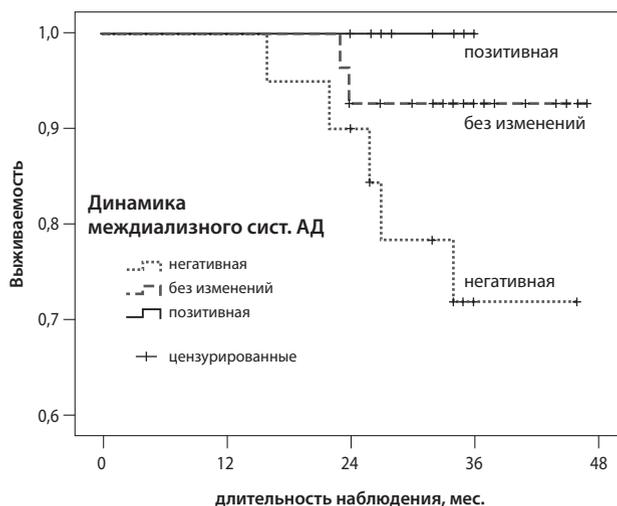
чимое влияние понижения АД в ходе исследования на выживаемость пациентов: снижение междиализного АД на 1 мм Hg в регрессионном анализе было связано со снижением риска смерти на 6% (p=0,02); к статистически значимому приближалось влияние понижения интрадиализного систолического АД: снижение АД на 1 мм Hg было связано со снижением риска смерти на 5% (p=0,06). В регрессионную модель также вошли прибавка веса (OR=1,71 на каждый % прибавки веса), возраст (OR +6% за 1 год) и пол.

В ходе наблюдения с момента старта исследования пациенты демонстрировали разнонаправленную динамику междиализного АД в широком диапазоне (хотя в среднем снижение АД было значимым):  $-6 \pm 18$  мм Hg для систолического АД (p=0,016) и  $-4 \pm 18$  мм Hg для диастолического АД (p=0,007). Направления изменений АД по подгруппам в зависимости от исходного систолического АД и общая оценка динамики систолического АД представлена в таблице 4.

Динамика междиализного АД была значимо связана с оценкой выживаемости по Каплан-Мейеру (в log-Rank тесте  $\chi^2=6,448$ ; p=0,039) – рис. 4. Под позитивной динамикой понималось снижение исходно высокого систолического АД или повышение исходно низкого систолического АД в диапазон среднего тертиля (123-138 мм Hg) – таблица 4. Аналогичной связи между выживаемостью и динамикой других характеристик АД (систолического пери- и интрадиализного и диастолического) выявить не удалось.

В ходе наблюдения отмечалось уменьшение междиализных прибавок веса как для каждого из сеансов «диализной» недели, так и в среднем за неделю (таблица 5).

На рис. 5 представлено увеличение систолического АД от междиализного к преддиализному в зависимости от прибавки веса в междиализный период. Серия анализов проведена с разделением пациентов на подгруппы с прибавками ниже и выше избранной



**Рисунок 4. Связь выживаемости пациентов с динамикой междиализного систолического АД в ходе наблюдения**

Таблица 3

Влияние динамики систолического АД за время наблюдения на выживаемость пациентов в регрессионных моделях Кокса в зависимости от исходных значений систолического АД, скорректированных на возраст, междиализную прибавку веса и пол

подгруппы по исходному АД, мм Hg	Переменная в уравнении							
	динамика междиализного АД							
междиализное АД	B	SD	Вальд	ст.св.	p	Exp(B)	95% ДИ для Exp(B)	
							Нижняя	Верхняя
< 138	0,005	0,074	0,005	1	0,946	1,005	0,869	1,162
≥ 138	-0,064	0,027	5,508	1	0,019	0,938	0,889	0,989
	динамика преддиализного АД							
преддиализное АД	B	SD	Вальд	ст.св.	p	Exp(B)	95% ДИ для Exp(B)	
							Нижняя	Верхняя
< 147	0,112	0,150	0,564	1	0,453	1,119	0,835	1,500
≥ 147	-0,026	0,024	1,238	1	0,266	0,974	0,930	1,020
	динамика АД на сеансе диализа							
АД в ходе сеанса	B	SD	Вальд	ст.св.	p	Exp(B)	95% ДИ для Exp(B)	
							Нижняя	Верхняя
< 138	0,023	0,057	0,161	1	0,689	1,023	,915	1,144
≥ 138	-,047	0,025	3,534	1	0,060	0,954	0,908	1,002
	динамика АД после сеанса диализа							
последиализное АД	B	SD	Вальд	ст.св.	p	Exp(B)	95% ДИ для Exp(B)	
							Нижняя	Верхняя
< 140	0,038	0,073	0,277	1	0,599	1,039	0,901	1,198
≥ 140	-0,034	0,025	1,921	1	0,166	0,966	0,920	1,014

Таблица 4

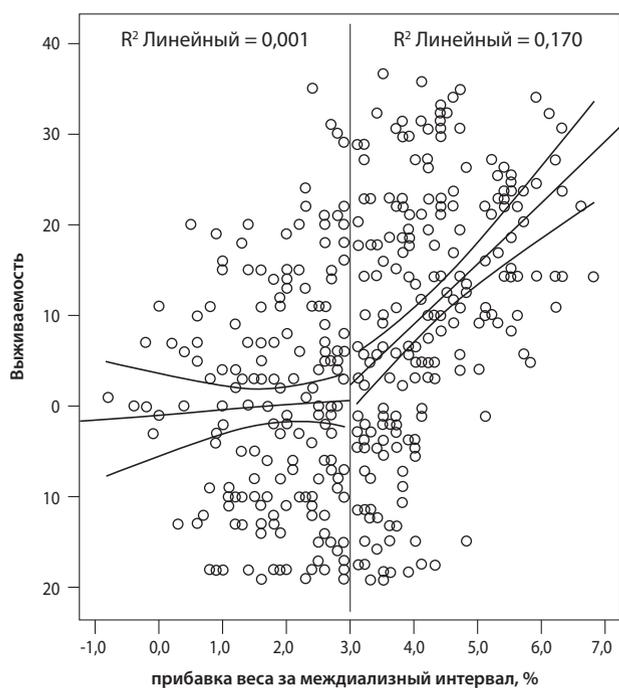
Изменение междиализного АД в ходе наблюдения

тертили исходного междиализного сАД	всего	динамика междиализного сАД		
		снизилось	стабильно	повысилось
<123 ммHg	37 (100%)	16 (43%)	12 (33%)	9 (24%)
123-138 ммHg	34 (100%)	10 (29%)	10 (29%)	14 (42%)
>138 ммHg	36 (100%)	27 (75%)	6 (17%)	3 (8%)
в целом, междиализное систолическое АД:	всего (100%)	в том числе, сАД:		
		снизилось	повысилось	
улучшилось	36 (34%)	27 (исходно высокое)		9 (исходно низкое)
стабильно	28 (26%)			
ухудшилось	43 (40%)	26 (исходно низкое)		17 (исходно высокое)

Таблица 5

Изменения «сухого» веса и междиализных прибавок веса в ходе исследования

сеанс в неделю	исходно	через 18 мес	разность средних	95% ДИ разности	p
первый	4,34±1,41	3,95±1,64	-0,39±1,29	-0,64 ÷ -0,14	0,003
второй	3,66±1,38	2,92±1,58	-0,74±1,34	-1,00 ÷ -0,48	<0,001
третий	3,68±1,30	3,20±1,30	-0,48±1,34	-0,70 ÷ -0,26	<0,001
среднее за неделю	3,89±1,30	3,35±1,30	-0,54±1,01	-0,74 ÷ -0,35	<0,001
«сухой» вес, кг	72,1±15,8	72,9±16,0	+0,8±5,0	-0,2 ÷ +1,8	0,1



**Рисунок 5. Увеличение преддиализного АД от междиализного в зависимости от прибавки веса за междиализный интервал**

величины (2%, 2,5%, 3%, 3,5%, 4% и 5%). Наиболее контрастно линии регрессии различались по углу наклона при разделении подгрупп по границе прибавки 3% от «сухого» веса. В данном анализе использованы наблюдения как при исходном измерении, так и во втором измерении в ходе исследования ( $n=400$ ).

Динамика АД за время наблюдения была связана с изменением веса пациента, принятого за «сухой»:

коэффициент корреляции между изменением «сухого» веса и изменением преддиализного систолического АД (для верхнего тертиля исходного АД, но не для нижнего и среднего) составил 0,51 ( $p<0,01$ ), диастолического – 0,41 ( $p=0,03$ ); соответствующие коэффициенты корреляции для междиализного систолического и диастолического АД составили 0,37 ( $p=0,05$ ) и 0,39 ( $p=0,04$ ) (для верхнего, но не для среднего и нижнего тертилей исходного АД). Значимой связи между динамикой «сухого» веса и изменением интрадиализного и последиализного АД не выявлено.

Снижение уровня натрия в диализирующем растворе за время исследования не достигло статистической и клинической значимости:  $-0,2 \pm 1,3$  ммоль/л (95% ДИ разности средних  $-0,5 \div 0,0$ ),  $p=0,065$ . Связи между изменением уровня натрия в диализате и динамикой артериального давления, измеренного по всем временным точкам диализного цикла, не зафиксировано.

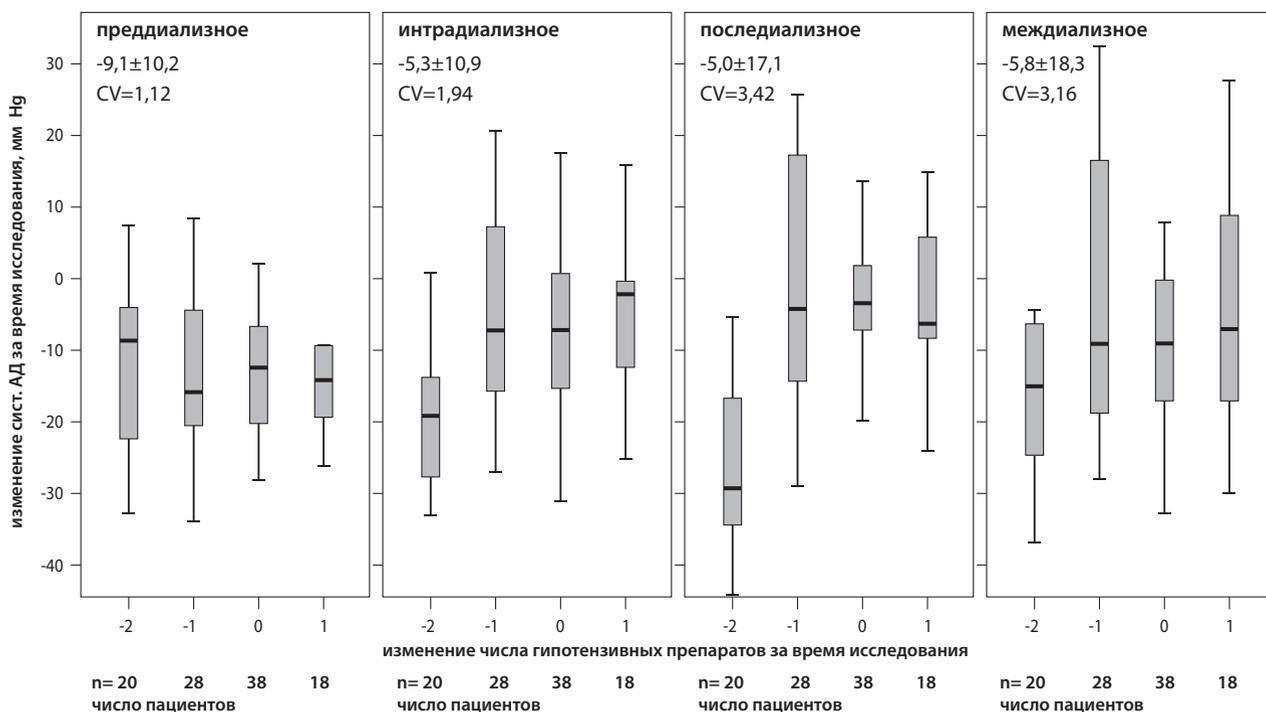
Изменение гипотензивной терапии за время исследования представлено в таблице 6.

Коррекция АД традиционно в диализной практике и в настоящем исследовании проводилась по преддиализному АД. Однако изменение артериального давления в результате гипотензивной терапии (и по другим причинам) происходит в разной степени для преддиализного, интрадиализного, последиализного и междиализного АД. Преддиализное АД снизилось почти в два раза больше, чем АД в других точках «диализного цикла», но коэффициент вариации изменения АД в ходе исследования для этих временных точек превышал таковой для преддиализного АД в 2-3,5 раза (рис. 6).

Таблица 6

**Изменение гипотензивной терапии в ходе исследования**

число гипотензивных препаратов	исходно	через 18 месяцев	различие, $p$
	число (доля) пациентов	число (доля) пациентов	
0	34 (31,8%)	54 (50,5%)	<b>0,006</b>
1	27 (25,2%)	27 (25,2%)	1,00
2	25 (23,4%)	18 (16,8%)	0,23
3	16 (15,0%)	5 (4,7%)	<b>0,01</b>
4	5 (4,7%)	3 (2,8%)	0,47
распределение в целом			<b>0,018</b>
<b>назначение препаратов по фармгруппам</b>			
БРА	11 (10,3%)	8 (7,5%)	0,16
иАПФ	36 (33,6%)	17 (15,9%)	<b>0,002</b>
$\beta$ -блокаторы	47 (43,9%)	36 (33,6%)	0,12
БКК	42 (39,3%)	33 (30,8%)	0,20
центрального действия	13 (12,1%)	9 (8,4%)	0,30
нитраты	9 (8,4%)	5 (4,7%)	0,27
распределение в целом			0,79
общее число назначений	158	108	<b>&lt;0,01</b>
на 1 пациента	1,48	1,01	
БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина; иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; БКК – блокаторы кальциевых каналов			



**Рисунок 6. Изменение систолического АД за время исследования в зависимости от изменения числа назначенных гипотензивных препаратов**

на каждой панели для различных временных точек измерения на протяжении диализного цикла представлено среднее изменение сист.АД ( $\pm$  стандартное отклонение) и CV – коэффициент вариации изменения АД.

На графиках не представлен один пациент с тремя отмененными препаратами и два пациента увеличением числа препаратов на 2.

Хотя связь между изменением в ходе исследования преддиализного АД и изменением междиализного АД оказалась сильной (коэффициент корреляции составил 0,64;  $p < 0,001$ ), вариация изменения междиализного АД лишь на 41% объяснялась изменением преддиализного АД (коэффициент детерминации в линейной регрессии – 0,406) – рис. 7А. Более того, помимо случайных отклонений предсказанных значений от фактических, наблюдались системные смещения оценок динамики АД (рис. 7Б): при фактическом понижении междиализного систолического АД в ходе исследования динамика преддиализного АД предсказывала меньшее понижение междиализного АД и, наоборот, при фактическом повышении междиализного АД динамика преддиализного АД занижала предсказания междиализного АД. Таким образом, ориентация на преддиализное АД, например, при проведении гипотензивной терапии или при коррекции «сухого» веса для снижения АД может приводить к гипотензиям в междиализный промежуток, а рост преддиализного АД может недооценивать рост междиализного АД.

### Обсуждение

Среди пациентов без выраженной ХБП возрастание систолического и диастолического АД (на каждые 20 мм рт.ст. и на каждые 10 мм рт.ст. соответственно) связано с удвоением риска смерти от инсульта, а понижение АД в рандомизированных исследованиях

приводило к сопоставимому снижению рисков [42]. В общей популяции понижение в результате лечения систолического АД на 10 мм рт.ст. приводит к достоверному уменьшению риска смерти на 13% за счет снижения рисков больших сердечно-сосудистых событий на 20%, ИБС на 17%, ХСН – на 28%, инсультов – а 27% [37]. В то же время, свидетельства, полученные в диализной популяции, противоречивы: в трех больших исследованиях авторы не нашли связи между АД и риском инсульта и только два относительно больших исследования нашли слабую связь [27, 42, 51, 57]. Во всех этих работах в качестве меры артериальной гипертензии использовалось преддиализное АД. При этом до настоящего времени не только не определены целевые значения АД, но и не ясно, на уровне какого АД следует ориентироваться: пред-, интра-, после- или междиализного [27, 51]. Эффективность медикаментозной терапии остается предметом рассмотрения не только в практических, но и в теоретических работах [55], рассматривающих подходы к оценке влияния с учетом временных соотношений.

Описанные в настоящем исследовании изменения АД в ходе «диализной» недели схожи с представленными в других работах: при 2-суточном мониторинге в первый день после диализа отмечается дальнейшее снижение АД с наименьшими уровнями в первую ночь; ночные значения АД во вторые сутки значительно увеличиваются; к окончанию вторых суток наблюдения АД возвращается к своему исходному уровню [5]. Суточное мониторирование

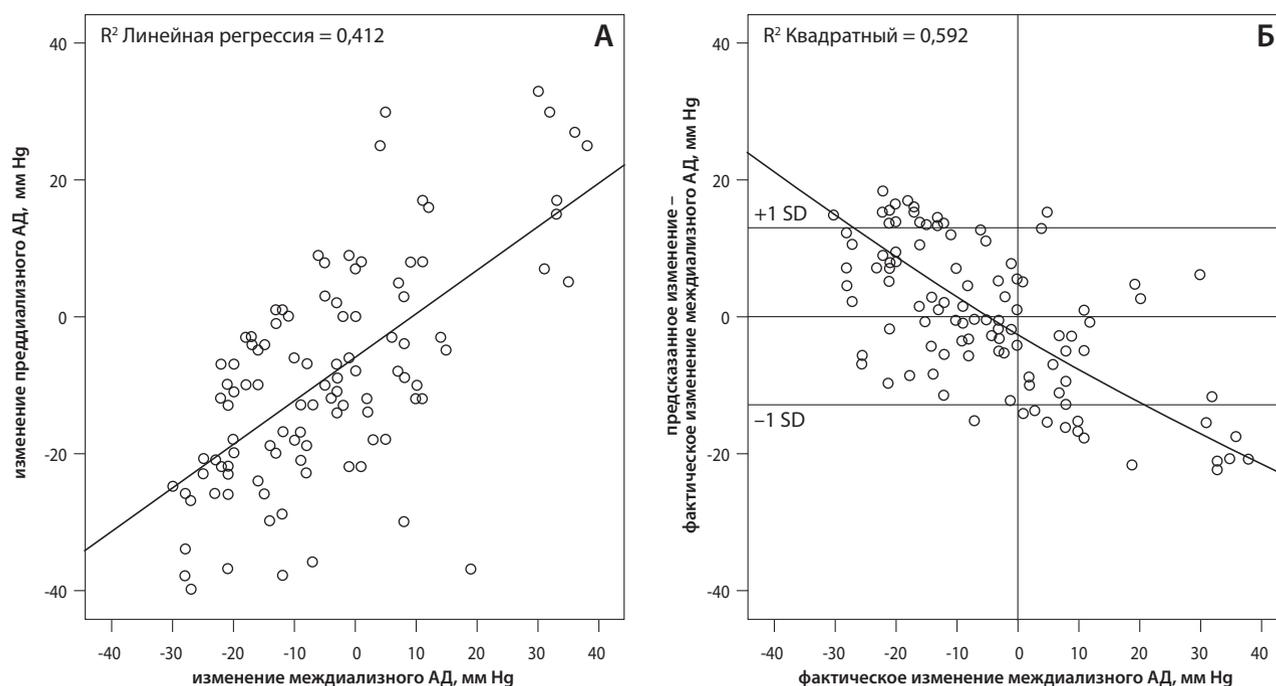


Рисунок 7. Связь между изменением (за период исследования) преддиализного систолического АД и изменением АД (А)

график остатков (Бланда-Альтмана) демонстрирует завышение предсказанными значениями изменения междиализного АД фактических при понижении междиализного АД в ходе исследования и занижение предсказанными значениями фактических при повышении АД в ходе исследования.

АД (СМАД) наилучшим образом предсказывало риски летальности в сравнении с «домашним» измерением, но границы оптимальных уровней АД были различными для этих двух методов контроля АД: менее 120-126 мм Hg и менее 133-144 мм Hg соответственно [22]. Следует отметить, что СМАД в меньшей степени подходит для практического мониторинга, чем самостоятельное домашнее измерение пациентами ввиду низкой доступности оборудования и некоторой обременительности для пациента.

В проспективном трехлетнем наблюдательном исследовании со 133 пациентами мы показали, что именно междиализное АД разделяет пациентов по выживаемости. Более того, понижение именно междиализного АД в результате гипотензивной терапии и улучшения коррекции водного баланса теснее всего связаны с лучшими результатами лечения.

В диализной части исследования CRIC [29] (326 пациентов с собранной информацией по «домашнему» АД) представлена линейная связь летальности и систолического АД в междиализные дни (+26% (95%ДИ 14%÷40%) в расчете на каждые 10 мм Hg, что близко к нашим оценкам: +23% на каждые 10 мм Hg (95%ДИ -1%÷+54%,  $p=0,06$ ), но в нашем исследовании статистической значимости систолическое АД достигло в модели только как категориальная величина (более 123 мм Hg – два верхних тертиля). Дополнительный анализ чувствительности показал, что наилучшей точкой разделения пациентов по выживаемости является уровень 127 мм Hg (рис. 3). При анализе в пилотной части настоящего исследо-

вания [15] достоверно лучшей выживаемость была для нижних двух тертилей – в сравнении с верхним (>141 мм Hg) – возможно, из-за меньшего числа наблюдений – 86 v.133 пациентов в настоящем анализе. В исследовании CRIC среди диализных пациентов отмечена U-образная зависимость от АД, измеряемого в диализном центре – и значительно более слабая, чем при измерении в междиализный интервал. В нашем исследовании среди параметров АД, измеряемых в диализном центре, только систолическое АД после диализа приближалось по значимости для разделения выживаемости между нижним тертилем АД и двумя верхними (>122 мм Hg). При анализе пилотной части исследования (86 пациентов) в регрессионной модели Кокса с коррекцией по полу, возрасту, междиализной прибавке веса и сроку ЗПТ до старта исследования пребывание в верхнем тертиле (>146 мм Hg) последиализного систолического АД было связано с увеличением риска смерти (ОР=4,29; 95%ДИ 1,0÷18,3;  $p=0,05$ ). В большей группе пациентов эта связь утратила статистическую значимость.

Большинство публикаций, характеризующих течение артериальной гипертензии у российской популяции диализных пациентов, относится к срезовым одномоментным исследованиям [3, 9, 10, 12]. Анализ выживаемости в Российском регистре ЗПТ среди вновь принятых на диализ пациентов в зависимости от уровня артериального давления показал, что только систолическое АД выше 180 мм Hg и диастолическое АД ниже 60 связано с статистически значимым повышением риска смерти [1]. Следует отметить, впрочем,

что оценивалось влияние артериального давления, зафиксированного на старте диализной терапии, которое во многом зависит от степени экстренности начала диализа и уровня преддиализной гипергидратации с учетом lag-феномена (отодвинутого по срокам снижения АД после достижения адекватного водного статуса) [32]. В нашем наблюдении обследованы превалентные пациенты с медианой срока ЗПТ 29 (ИР 12÷99) месяцев, и анализ выживаемости проведен не только в зависимости от исходных значений АД, но и от его динамики.

В продолжительном проспективном наблюдении возраст, клинические признаки ИБС и уровень тропонина, но не артериальное давление (оцененное по средне-недельному преддиализному уровню) влияли на выживаемость [5]. В то же время, у подгруппы пациентов с ИБС развитие ишемии миокарда было отчетливо связано с параметрами АД в междиализный промежуток времени [6]. Рост индекса массы миокарда левого желудочка среди 49 пациентов на протяжении 5 лет был связан с АД в междиализный день ( $r=0,41$ ;  $p<0,01$ ), но не перед сеансом диализа ( $r=0,28$ ;  $p>0,1$ ) [54].

Возможно, наиболее детальный анализ значимости регистрации междиализного АД проведен группой R. Agarwal, которые более чем за 5 лет проследили судьбу 326 пациентов, разделив их на квартили по данным амбулаторного мониторинга АД (44 часа) и по результатам самостоятельного измерения пациентами АД дома. Риски смерти значимо повышались, начиная уже со второго квартиля АД как для амбулаторного мониторинга (120-135 мм Hg), так и «домашнего» измерения (133-149 мм Hg); log-rank в регрессии Кокса  $p=0,007$  и  $p=0,023$ , соответственно). Границы квартилей для двух методов оказались разными (что позволило обсуждать различные целевые значения для разных методов измерения АД) [22]. Значительное количество пациентов в исследовании позволило в регрессионных моделях найти «оптимальные» диапазоны для «амбулаторного» (110-120 мм Hg) и «домашнего» (120-130 мм Hg) АД, что необходимо воспринимать, конечно, с некоторой осторожностью, особенно – с учетом того, что мы не можем прямо переносить выводы некоторых исследований на популяцию наших пациентов: например, в приведенном выше исследовании до 90% группы составляли афроамериканцы, у половины был сахарный диабет, возраст был выше среднероссийского на 10 лет, средний уровень гемоглобина ( $122\pm 14$  г/л) превышал верхнюю границу целевого диапазона в России (120 г/л) [18], а средний вес заставлял предполагать высокий индекс массы тела.

Проведение коррекции гипотензивной терапии по междиализному давлению привела в небольшом рандомизированном исследовании к достоверному снижению средне-недельного АД на 10 мм Hg в отличие от такового в группе пациентов, где коррекция проводилась только по преддиализному АД [34]. Ана-

лиз соотношения динамики преддиализного и междиализного АД в ходе нашего исследования позволил предположить, что ориентация на преддиализное АД, например, при проведении гипотензивной терапии или при коррекции «сухого» веса для снижения АД может приводить к гипотензиям в междиализный промежуток, а рост преддиализного АД может недооценивать рост междиализного АД (рис. 7). В обоих случаях использование преддиализного АД в оценке результата вмешательства может привести к потенциально неблагоприятным последствиям в междиализные дни.

Эффективность назначения гипотензивной терапии подтверждена в ряде наблюдательных исследований, в частности, в большом исследовании, фиксировавшем по базе данных счетов Medicare историю лечения диализных пациентов иАПФ и БРА, бета-адреноблокаторами и блокаторами кальциевых каналов. В зависимости от регулярности (число прерываний-возобновлений терапии) и длительности предшествовавшей терапии снижение риска летальности, связанное с проведением гипотензивной терапии, варьировало от 10 до 46% [59]. Ранее мета-анализ восьми рандомизированных исследований (2811 пациентов) продемонстрировал 20%-ное снижение общей летальности (95%ДИ 34%÷4%) и 29% снижение сердечно-сосудистой летальности (95%ДИ 50%÷1%) в результате проведения гипотензивной терапии [41]. Тем не менее, первое рандомизированное исследование, оценивающее эффективность гипотензивной терапии, с предустановленными целевыми значениями преддиализного систолического АД (110÷140 и 155÷165 мм Hg) запущено только в 2014 году. Хотя рутинное преддиализное измерение АД является основным исследуемым фактором, параллельно будут оцениваться уровни АД, измеренные в домашних и амбулаторных условиях, правда, «в первую очередь, для оценки приверженности персонала и пациентов этим методикам» [39].

Необходимым условием и, в то же время, методом достижения целевых значений АД является обеспечение состояния эуволемии, что требует дальнейшего детального изучения связи между прибавкой веса и АД (систолическим и диастолическим – см. рис. 5), в том числе, и в разные временные точки по отношению к сеансу диализа. Эта задача становится все более актуальной с учетом того, что инструментальная оценка гидратации становится более доступной для нас [4, 7, 2, 14, 16].

Хотя индивидуализация уровня натрия в диализирующем растворе способна приводить к снижению междиализных прибавок веса без увеличения частоты интрадиализных осложнений [28], такая тактика не обеспечивала лучшего контроля преддиализного АД (систолического, диастолического, среднего) в центрах, где она применялась, в сравнении с центрами, где уровень натрия в диализате был унифицирован [40]. В доступной литературе мы

не нашли данных по влиянию индивидуализации натрия в диализирующем растворе на АД в междиализные промежутки. В нашем исследовании изменение уровня Na диализирующего раствора было небольшим, и связи между ним и динамикой АД, измеренного по всем временным точкам диализного цикла, не зафиксировано.

Эффекты учащения (более 3 раз в неделю по 2-8 часов) или удлинения (более 4 часов 3 раза в неделю) сеансов ГД продемонстрированы в крупном мета-анализе: снижение систолического АД на  $13 \div 15$  мм Hg и уменьшение среднего количества гипотензивных препаратов на  $0,7 \div 1,1$  (в зависимости от длительности наблюдения) [60]. В том же мета-анализе учащение сеансов ГД было связано со снижением ИММЛЖ на  $32$  (95%ДИ  $10 \div 48$ ) г/м<sup>2</sup>, удлинение – на  $29$  (95%ДИ  $23 \div 40$ ) г/м<sup>2</sup>. В недавнем анализе РКИ Frequent Hemodialysis Network у пациентов, рандомизированных в группу частого (6 раз в неделю) дневного (120 пациентов) и ночного (40 пациентов) диализа – в сравнении со стандартным трехразовым диализом – продемонстрировано снижение преддиализного АД на  $8$  (95%ДИ  $4 \div 12$ ) и  $4$  ( $1 \div 6$ ) мм Hg – для дневного и на  $7$  ( $0 \div 14$ ) и  $4$  ( $0 \div 8$ ) мм Hg – для ночного частого диализа с одновременным снижением числа гипотензивных препаратов на  $0,36$  и на  $0,44$ , соответственно [46]. В нашем исследовании доля более частого диализа не превышала 3% и не могла быть достаточной для проведения сравнений.

На клинически важные исходы лечения пациентов с ХБП 5Д оказывают существенное воздействие одновременно большое число факторов, и для выделения влияния гипотензивной терапии важно наряду с фактом применения препарата учитывать и ряд характеристик терапии: по меньшей мере, доля времени, когда пациент получал препарат за избранный интервал, и число прекращений-возобновлений приема препарата. При уменьшении доли и увеличении этого числа снижение относительного риска ослабляется от четверти до трети исходной величины [55]. Такая оценка справедлива как в отношении медикаментозной терапии гипертензии в целом, так и при анализе эффективности отдельной группы препаратов: антагонистов РААС, бета-адреноблокаторов или блокаторов кальциевых каналов [59].

Таким образом, несмотря на достижения в технологии гемодиализа, гипотензивная терапия при стандартном трехразовом относительно коротком (4 часа, редко – дольше) гемодиализе часто становится необходимой.

Учет особенностей фармакокинетики отдельных препаратов в сочетании с анализом профиля АД в течение «диализной» недели поможет сделать выбор в пользу конкретных препаратов. Возможно, обоснован акцент на препараты с замедленным выведением у диализных пациентов. Например, иАПФ хорошо диализируются (кроме фозиноприла); это позитивно при интрадиализной гипотонии, но должно учиты-

ваться при интрадиализной гипертензии. В нашем исследовании спектр применяемых гипотензивных препаратов был близок к таковому в некоторых опубликованных работах, представивших детальную информацию по гипотензивной терапии [26,31]. Следует признать, что информации из клинических работ, выполненных среди ГД-пациентов, в настоящее время недостаточно, чтобы формулировать специальные рекомендации по фармакотерапии артериальной гипертензии. Единственное, опубликованное к настоящему времени исследование по прямому сравнению эффективности двух классов препаратов – иАПФ (лизиноприл) и бета-адреноблокатор (атенолол), дало подтверждение равной эффективности в предотвращении прогрессирования левожелудочковой гипертрофии (первичная точка), но разделило препараты по связанной с их применением большей для лизиноприла частоте серьезных сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, инсульт и госпитализация из-за сердечной недостаточности) – ОР 2,36;  $p=0,001$ . В группе лизиноприла также выше на 61% была общая частота госпитализаций и в 3 раза выше – частота госпитализаций из-за ухудшения сердечной недостаточности [20]. Предупреждением против невынужденного назначения комбинации иАПФ и БРА служат результаты наблюдательного исследования среди 30 тысяч пациентов крупной диализной сети, впервые начинавших терапию одним из этих препаратов или их комбинацией; именно последняя была связана с большим на 45% относительным риском сердечно-сосудистой летальности. С большим риском (на 27%) в сравнении с комбинациями на основе БРА была связана и комбинированная терапия на основе иАПФ [30].

Учет всех этих обстоятельств позволит при накоплении массива данных по каждому из них подойти к формированию алгоритма коррекции артериальной гипертензии у пациентов на диализе [36].

В исследовании с 332 пациентами рандомизация в группу частого или частого ночного (6 раз в неделю) диализа в сравнении со стандартным трехразовым диализом в центре за 2 месяца понизило систолическое АД на  $7,7$  мм Hg и диастолическое на  $3,9$  мм Hg [46]. Это произошло параллельно с уменьшением числа гипотензивных препаратов на  $0,4$  и сохранялось на протяжении 12 месяцев исследования.

Дальнейшее накопление клинических данных в этой области может быть важным для улучшения результатов лечения ГД, а гипотензивная терапия, включая контроль водного баланса и медикаментозная, способна позитивно влиять на симптомы, внешне кажущиеся несвязанными с перегрузкой объемом [24].

*Ограничение исследования:* возможность распространить выводы исследования на широкую диализную популяцию ограничена ввиду того, что работа была проведена в одном центре, целесообразно распу-

ритель группу пациентов. В исследование не включена систематическая инструментальная оценкой «сухого» веса – полезное дополнение к оценке клинической.

### Заключение

Уровень артериального давления в междиализные дни в большей степени, чем артериальное давление до или в ходе сеанса диализа, влияет на выживаемость пациентов. Положительная динамика междиализного АД за время исследования связана с лучшими исходами лечения в отличие от динамики пери- и интрадиализного АД. Коррекция АД по результатам «домашнего» измерения АД может приводить к лучшей коррекции средне-недельного артериального давления, чем ориентация на данные измерения в диализном центре.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

### Литература

1. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Факторы риска смерти больных, впервые начинающих лечение гемодиализом (по данным Регистра Российского диализного общества). Нефрология и диализ. 2008. 10(1): 35-43
2. Бовкун И.В., Румянцев А.И. Состояние жидкостных пространств организма у пациентов с хронической болезнью почек, получающих лечение программным гемодиализом. Нефрология. 2012. 16(3-1): 98-105.
3. Ветчинникова О.Н., Агальцов М.В., Пронина В.П. и соавт. Особенности течения синдрома артериальной гипертензии у больных хронической почечной недостаточностью на перитонеальном диализе. Нефрология и диализ. 2006. 8(2): 158-163.
4. Вишневский К.А., Герасимчук Р.П., Земченков А.Ю. Коррекция «сухого веса» у больных, получающих лечение программным гемодиализом, по результатам векторного анализа биоимпеданса. Нефрология. 2014. 18(2):61-71.
5. Добронравов В.А., Владимиров Ю.Ф., Боровская Е.А. и соавт. Ишемия миокарда у больных на программном гемодиализе: результаты 7-летнего проспективного обсервационного исследования. Нефрология. 2013. 17(1): 49-59.
6. Добронравов В.А., Смирнов А.В., Владимиров Ю.Ф., Боровская Е.А. Связь между развитием эпизодов ишемии миокарда и изменениями артериального давления у больных с ИБС, получающих лечение хроническим гемодиализом. Нефрология. 2008. 12(3): 24-35.
7. Дудко М.Ю., Шутов Е.В., Капитанов Е.Н., Ермоленко В.М. Влияние нарушений водного баланса на состояние сердечно-сосудистой системы у больных на заместительной почечной терапии. Нефрология и диализ. 2006. 8(3): 244-249.
8. Ермоленко В.М., Филатова Н.Н. О целевых значениях артериального давления у больных ХБП (Обзор литературы). Нефрология и диализ. 2010. 12(4): 238-241.
9. Зайва М.В., Странгуль А.И., Сторожков Г.И. и соавт.

Динамика артериального давления у больных на программном диализе во время сеанса и в междиализный период. Нефрология и диализ. 2005. 7(3): 327.

10. Казакова И., Певлев Е., Шачков О. Взаимосвязь вариабельности артериального давления и метаболических параметров у больных, находящихся на программном гемодиализе. Нефрология и диализ. 2015. 17(3): 313-314.

11. Кутырина И.М., Швецов М.Ю., Фолин В.В. и соавт. Диагностика и лечение артериальной гипертензии при хронической болезни почек. Национальные рекомендации Научного общества нефрологов России и Ассоциации нефрологов. Клиническая нефрология 2015. 4: 4-29.

12. Ляшенко О.А., Гуревич К.Я., Корнеев А.М. Клинические, лабораторные и инструментальные характеристики, ассоциированные с артериальной гипертензией у больных, находящихся на программном гемодиализе. Нефрология. 2011. 15(2): 49-56.

13. Панкратенко Т.Е., Эмирова Х.М., Абасеева Т.Ю. и соавт. Гипергидратация и артериальная гипертензия у детей с терминальной стадией хронической почечной недостаточности. Нефрология и диализ. 2011. 13(3): 344-345. Рахматуллина Л.Н., Гуревич К.Я. Состояние водного статуса у больных, получающих различные виды заместительной почечной терапии. Нефрология и диализ. 2013. 15(1): 74-86.

14. Сабодаш А.Б., Казанцева Н.С., Земченков А.Ю. и соавт. Артериальная гипертензия и выживаемость у пациентов на гемодиализе. Нефрология. 2016. 18(4):62-71.

15. Строчков А.Г., Терехов В.А., Поз Я.А. и соавт. Персистирующая и интермиттирующая гипергидратация у пациентов на программном гемодиализе: методы оценки и коррекции. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2015. 17(1): 103-108.

16. Строчков А.Г., Терехов В.А., Гаврилин В.А. и соавт. Интрадиализная артериальная гипотензия и ее профилактика при помощи мониторинга относительного объема крови (Обзор литературы). Нефрология и диализ. 2010. 12(4): 250-253.

17. Шило В.Ю., Земченков А.Ю., Гуревич К.Я. и соавт. Российские национальные рекомендации по диагностике и лечению анемии при хронической болезни почек. Нефрология и диализ. 2016. 18(1): 19-34.

18. Agarwal R., Alborzi P., Satyan S. Light RP. Dry-weight reduction in hypertensive hemodialysis patients (DRIP): a randomized, controlled trial. Hypertension. 2009. 53(3): 500-507.

19. 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(3): 672-81.

20. Agarwal R., Sinha A.D. Cardiovascular protection with antihypertensive drugs in dialysis patients: systematic review and meta-analysis. Hypertension. 2009. 53(5): 860-6.

21. Agarwal R. Blood pressure and mortality among hemodialysis patients. Hypertension. 2010. 55(3): 762-8.

22. Agarwal R. Pro: Ambulatory blood pressure should be used in all patients on hemodialysis. Nephrol Dial Transplant. 2015. 30(9): 1432-7.

23. Agarwal R. Treating hypertension in hemodialysis improves symptoms seemingly unrelated to volume excess. Nephrol Dial Transplant. 2016. 31(1): 142-9.

24. Akbari A., Clase C.M., Acott P. et al. Canadian Society of

Nephrology commentary on the KDIGO clinical practice guideline for CKD evaluation and management. *Am J Kidney Dis.* 2015. 65(2): 177-205.

25. *Alborzi P., Patel N., Agamal R.* Home blood pressures are of greater prognostic value than hemodialysis unit recordings. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007. 2(6): 1228-34.

26. *Arnold J., Sims D., Ferro C.J.* Modulation of stroke risk in chronic kidney disease. *Clin Kidney J.* 2016. 9(1): 29-38.

27. *Arramreddy R., Sun S.J., Munoz Mendoza J. et al.* Individualized reduction in dialysate sodium in conventional in-center hemodialysis. *Hemodial Int.* 2012. 16(4): 473-80.

28. *Bansal N., McCulloch C.E., Rahman M. et al.* 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.

29. *Chan K.E., Ickler T.A., Gamboa J.L. et al.* Combined angiotensin-converting enzyme inhibition and receptor blockade associate with increased risk of cardiovascular death in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2011. 80(9): 978-85.

30. *Chang T.I., Zheng Y., Montez-Rath M.E., Winkelmayr W.C.* Antihypertensive Medication Use in Older Patients Transitioning from Chronic Kidney Disease to End-Stage Renal Disease on Dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016. pii: CJN.10611015.

31. *Charra B., Bergstrom J., Scribner B.H.* Blood pressure control in dialysis patients: importance of the lag phenomenon. *Am J Kidney Dis.* 1998. 32 (5): 720-724.

32. *Cohen J.B., Townsend R.R.* Antihypertensive Medication in Patients Pre- and Postdialysis: Still Hazy After All These Years. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016. pii: CJN.06130616.

33. *da Silva G.V., de Barros S., Abensur H. et al.* Home blood pressure monitoring in blood pressure control among haemodialysis patients: an open randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2009. 24(12): 3805-11.

34. *Davenport A.* Using dialysis machine technology to reduce intradialytic hypotension. *Hemodial Int.* 2011. 15 Suppl 1: S37-42.

35. *Enam N., Kakkad K., Amin A., Lever C.* Management of hypertension in the hemodialysis population: a review of the literature. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2014 Jul 31. 4.

36. *Ettehad D., Emdin C.A., Kiran A. et al.* Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2016. 387(10022):957-67.

37. *Gorostidi M., Santamaría R., Alcázar R et al.* Spanish Society of Nephrology document on KDIGO guidelines for the assessment and treatment of chronic kidney disease. *Nefrologia.* 2014. 34(3): 302-16.

38. *Gul A., Miskulin D., Gassman J. et al.* Design of the Blood Pressure Goals in Dialysis pilot study. *Am J Med Sci.* 2014. 347(2): 125-30.

39. *Hecking M., Karaboyas A., Rayner H. et al.* Dialysate sodium prescription and blood pressure in hemodialysis patients. *Am J Hypertens.* 2014. 27(9): 1160-9.

40. *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 (9668): 1009-1015.

41. *Herrington W., Haynes R., Staplin N. et al.* Evidence for the prevention and treatment of stroke in dialysis patients. *Semin*

*Dial.* 2015. 28(1): 35-47.

42. *Huang S.H., Fuller G., Lindsay R., McIntyre C.W.* Euvolemia in hemodialysis patients: a potentially dangerous goal? *Semin Dial.* 2015. 28(1): 1-5

43. *Jardine A.G.* Con: Ambulatory blood pressure measurement in patients receiving haemodialysis: a sore arm and a waste of time? *Nephrol Dial Transplant.* 2015. 30(9):1438-41.

44. KDIGO Blood Pressure Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2012. 2(Suppl.): 337-414.

45. *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(3): 386-401

46. *Kron S., Schneditz D., Leimbach T. et al.* Determination of the critical absolute blood volume for intradialytic morbid events. *Hemodial Int.* 2016. 20(2):321-6.

47. *Leung K.C., Quinn R.R., Ravani P., MacRae J.M.* Ultrafiltration biofeedback guided by blood volume monitoring to reduce intradialytic hypotensive episodes in hemodialysis: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2014. 15: 483.

48. *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(4):273-84.

49. *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(4): 606-615

50. *McIntyre C.W., Goldsmith D.J.* Ischemic brain injury in hemodialysis patients: which is more dangerous, hypertension or intradialytic hypotension? *Kidney Int.* 2015. 87: 1109-1115.

51. *McIntyre C.W.* Recurrent circulatory stress: the dark side of dialysis. *Semin Dial.* 2010. 23: 449-451.

52. *Myers O.B., Adams C., Robrscheib M.R. et al.* Age, race, diabetes, blood pressure, and mortality among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2010. 21(11): 1970-8.

53. *Ogura M., Yamada Y., Terawaki H. et al.* Home systolic blood pressure on the morning of dialysis days has prognostic impact for hypertensive hemodialysis patients. *Clin Exp Nephrol.* 2012. 16(3): 427-32.

54. *Phadnis M.A., Shireman T.I., Wetmore J.B. et al.* Estimation of Drug Effectiveness by Modeling Three Time-dependent Covariates: An Application to Data on Cardioprotective Medications in the Chronic Dialysis Population. *Stat Biopharm Res.* 2014. 6(3):229-240.

55. *Roberts M.A.* Commentary on the KDIGO Clinical Practice Guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton).* 2014. 19(1): 53-5.

56. *Sánchez-Perales C., Vázquez E., García-Cortés M.J. et al.* Ischaemic stroke in incident dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2010. 25(10):3343-3348.

57. *Shafi T., Wabeed S., Zager P.G.* Hypertension in hemodialysis patients: an opinion-based update. *Semin Dial.* 2014.27(2):146-53.

58. *Shireman T.I., Phadnis M.A., Wetmore J.B. et al.* Antihypertensive medication exposure and cardiovascular outcomes in hemodialysis patients. *Am J Nephrol.* 2014. 40(2): 113-22.

59. *Susantitaphong P., Koulouridis I., Balk E.M. et al.* Effect of

frequent or extended hemodialysis on cardiovascular parameters: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2012. 59(5): 689-99.

60. *Taler S.J., Agarwal R., Bakris G.L. et al.* KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for management of blood pressure in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2013. 62(2): 201-13.

61. *Verbeke F., Lindley E., Van Bortel L. et al.* A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guideline for the management of blood pressure in non-dialysis-dependent chronic kidney disease: an endorsement with some caveats for real-life application. *Nephrol Dial Transplant.* 2014. 29(3): 490-6.

62. *Zoccali C., Tripepi R., Torino C. et al.* Moderator's view: Ambulatory blood pressure monitoring and home blood pressure for the prognosis, diagnosis and treatment of hypertension in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2015. 30(9): 1443-8.

Дата получения статьи: 19.07.2016

Дата принятия к печати: 01.10.2016