

XX Северо-Западная нефрологическая школа РДО

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ И ДИАЛИЗ



NephroCare

Михаил А. Кокинов

Распространённость, лечение и контроль артериальной гипертензии у диализных пациентов.

NephroCare

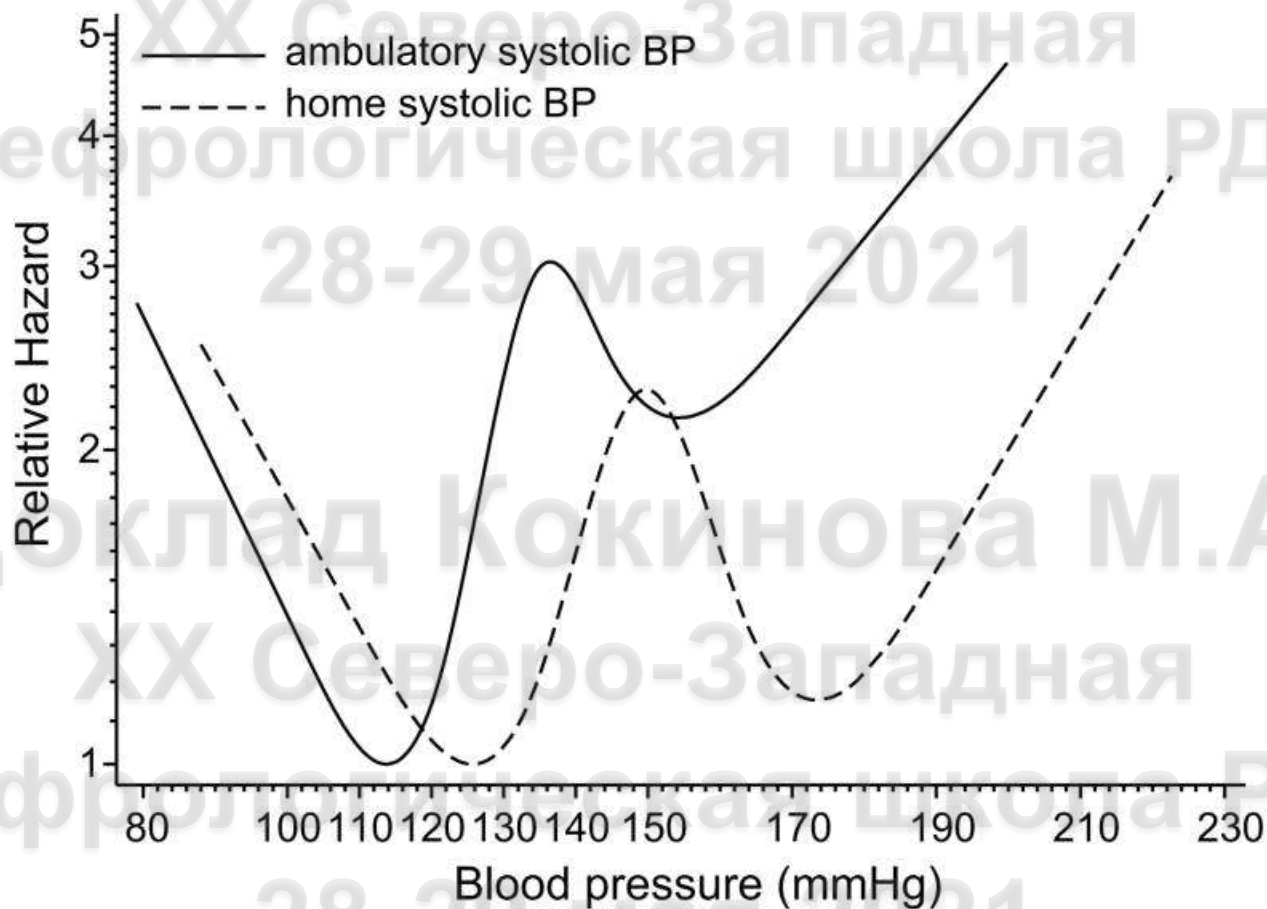
Author	Year	N	Definition of hypertension	Prevalence of hypertension (%)	BP treatment among hypertensives (%)	BP control among hypertensives (%)
Salem [55]	1995	649	Pre-haemodialysis MAP ≥ 114 mmHg or use of antihypertensive agents	71.9	81.5	48.6
Rahman <i>et al.</i> [60]	1999	489	Pre-haemodialysis SBP ≥ 140 mmHg and/or DBP ≥ 90 mm	87.7	93.2	71.1
Agarwal <i>et al.</i> [1]	2003	2535	1-week average pre-haemodialysis SBP > 150 mmHg and/or DBP > 85 mmHg, or use of antihypertensive agents	85.8	88.4	30.3
Agarwal [56]	2011	369	44-h interdialytic ambulatory SBP ≥ 135 mmHg and/or DBP ≥ 85 mmHg or use of antihypertensive medications	82	89	38

BP, MAP, blood pressure; MAP, mean arterial pressure; SBP, diastolic blood pressure; DBP, systolic blood pressure.

Hypertension in dialysis patients: a consensus document by the European Renal and Cardiovascular Medicine (EURECA-m) working group of the European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) and the Hypertension and the Kidney working group of the European Society of Hypertension (ESH) *Nephrol Dial Transplant* (2017) 32: 620–640

Зависимость систолического АД, измеренного вне диализного отделения, и последующей смертности в течение 6 лет.

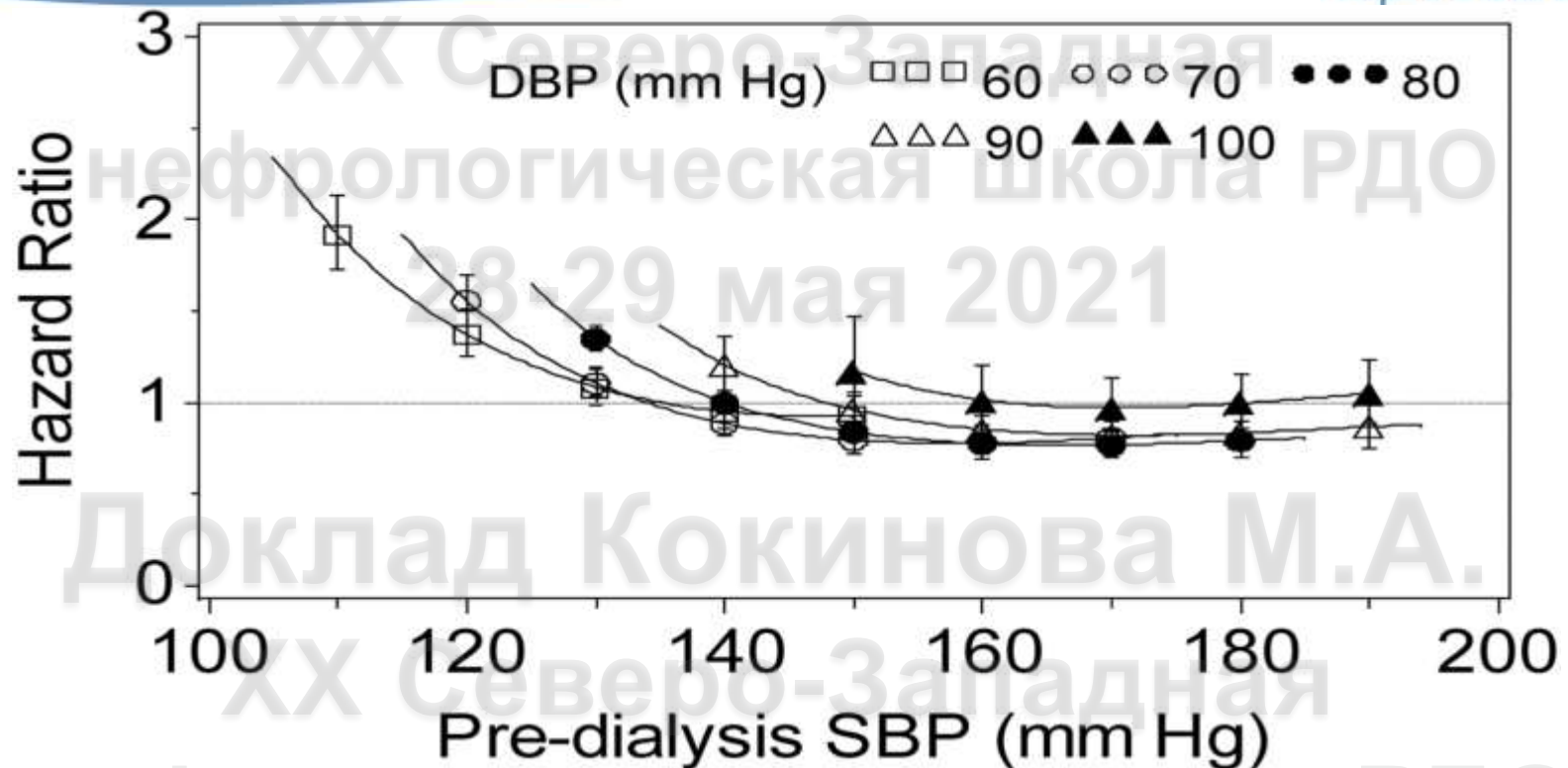
NephroCare



Agarwal R: Blood pressure and mortality among hemodialysis patients.
Hypertension 55: 762–768, 2010

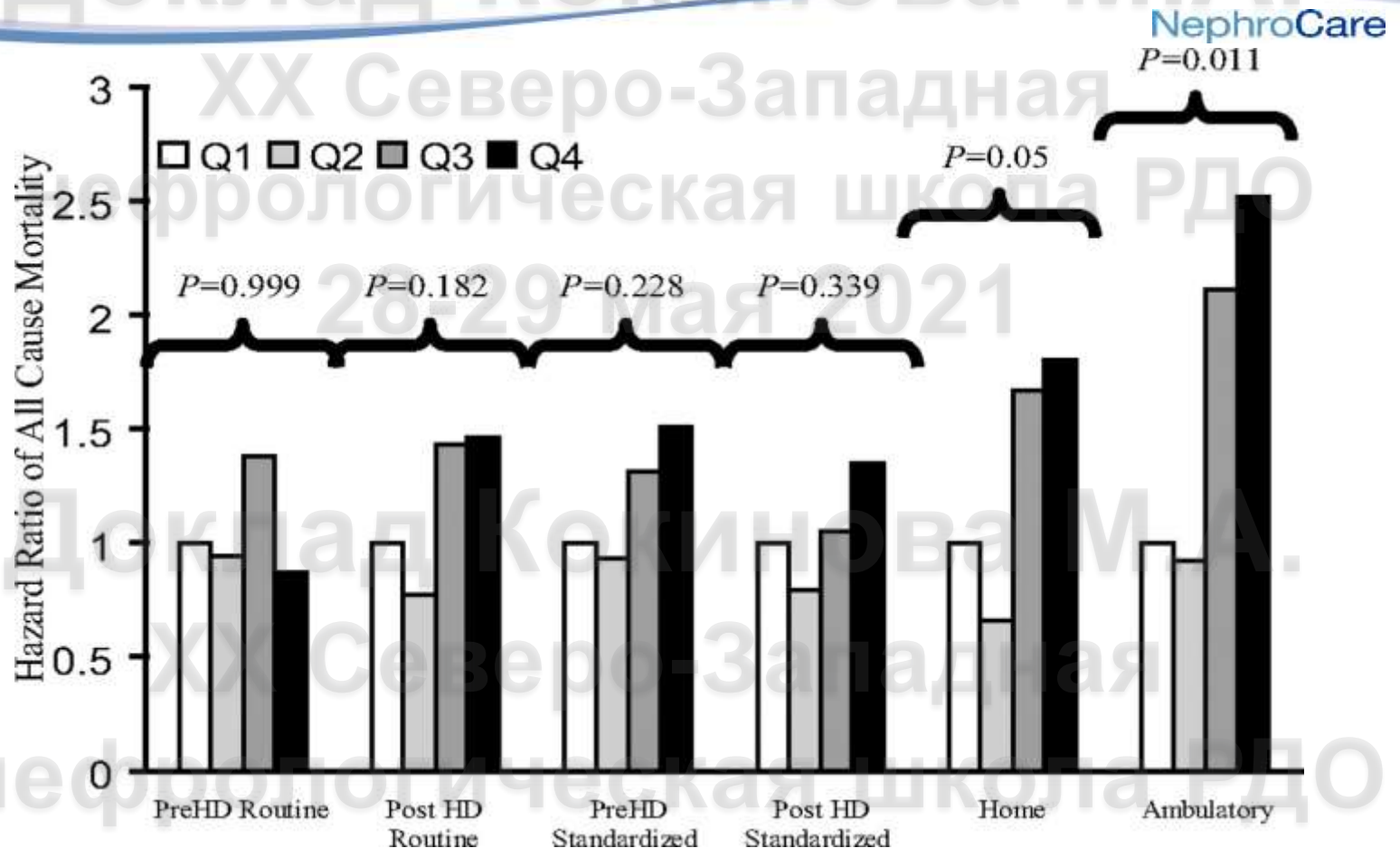
Анализ комбинированной связи преддиализных САД и ДАД со смертностью ГД-пациентов.

NephroCare



Rohrscheib MR, Myers OB, Servilla KS, Adams CD, Miskulin D, Bedrick EJ, Hunt WC, Lindsey DE, Gabaldon D, Zager PG; DCI Medical Directors: Age-related blood pressure patterns and blood pressure variability among hemodialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol 3: 1407–1414, 2008

Отношения рисков общей смертности для квартилей систолического АД.



Alborzi P, Patel N, Agarwal R: Home blood pressures are of greater prognostic value than hemodialysis unit recordings. Clin J Am Soc Nephrol 2: 1228–1234, 2007

Вероятность сердечно-сосудистой выживаемости у дипперов и нон дипперов.

NephroCare

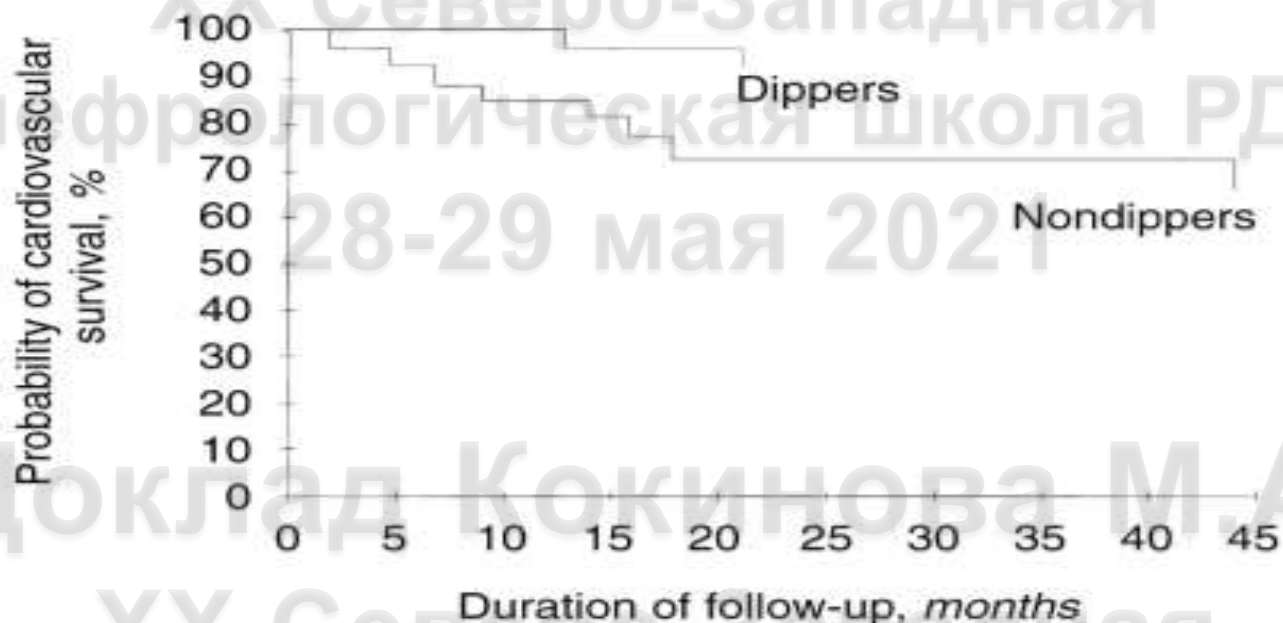
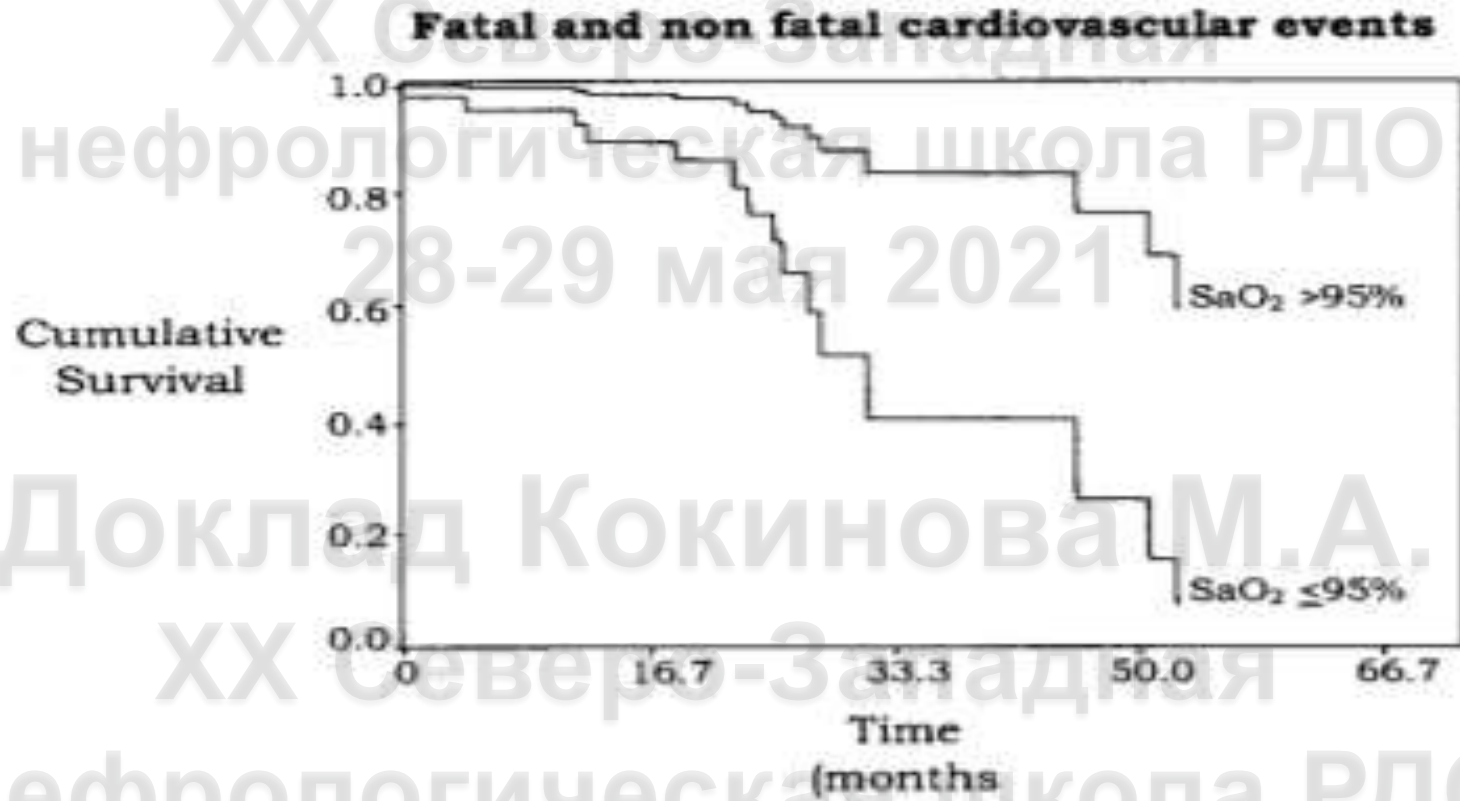


Fig. 1. Probability of cardiovascular (CV) survival according to the dipper status. The comparison between the survival curves was significant: $\chi^2 = 4.81$ ($P < 0.05$).

Amar J, Vernier I, Rossignol E, Bongard V, Arnaud C, Conte JJ, Salvador M, Chamontin B: Nocturnal blood pressure and 24-hour pulse pressure are potent indicators of mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 57: 2485–2491, 2000

Фатальные и нефатальные сердечно-сосудистые события: кумулятивная выживаемость в зависимости от ночной SaO₂.

NephroCare



Nocturnal Hypoxemia Predicts Incident Cardiovascular Complications in Dialysis Patients CARMINE ZOCCALI, FRANCESCA MALLAMACI, and GIOVANNI TRIPEPI CNR, Centre of Clinical Physiology and Division of Nephrology, Ospedali Riuniti, Reggio Calabria, Italy. J Am Soc Nephrol 13: 729–733, 2002

Величина изменения амбулаторного АД в ответ на фармакологические и нефармакологические вмешательства у диализных пациентов (обзор КИ).

NephroCare

Author	Year	n	Modality	Characteristics	Design	Intervention	Follow-Up	BP Assessment	Baseline BP, mmHg	CFB in BP, mmHg
Agarwal (59)	1999	8	HD	Untreated hypertension	Single-arm interventional	Atenolol (25 mg TIW postdialysis)	3 wk	44-h ABPM	144/80	-17/-11
Agarwal <i>et al.</i> (60)	2001	11	HD	Uncontrolled hypertension with ≤ 2 antihypertensive drugs	Single-arm interventional	Lisinopril (10-40 mg TIW postdialysis) plus dry weight reduction	4 wk	44-h ABPM	149/84	-22/-11
Vlassopoulos <i>et al.</i> (62)	2002	10	HD	Hypertension	Single-arm interventional	Atenolol (12.5-100 mg TIW postdialysis)	5 wk	44-h ABPM	MBP: 104 \pm 11.5	MBP: -8.4
Shimada <i>et al.</i> (63)	2005	13	HD	Hypertension	Single-arm interventional	Telmisartan (40 mg/d)	8 wk	24-h ABPM (dialysis off day)	Daytime: 151/77; nighttime: 154/75	Daytime: -21/-9; nighttime: -21/-9
Zheng <i>et al.</i> (64)	2007	10	HD	Treated hypertension	Single-arm interventional	Switching daily medications to trandolapril (2-8 mg), atenolol (25-100 mg), and/or amlodipine (5-10 mg) TIW	2-10 wk	44-h ABPM	122.3/75.3	-5.9/-4.9
Agarwal <i>et al.</i> (14)	2009	50	HD	Hypertension	Control group of the DRIP trial	No BP-lowering intervention	8 wk	44-h ABPM	146.4/83.4	Week 4: -3.8/-3.0; week 8: -6.9/-3.9
Agarwal <i>et al.</i> (14)	2009	100			Intervention group of the DRIP Trial	Probing of dry weight			145.8/82.9	Week 4: -10.7/-6.1; week 8: -13.5/-7.2
Agarwal <i>et al.</i> (15)	2014	100	HD	Hypertension with LVH	Atenolol group of the HDPAL trial	Atenolol (25-100 mg TIW postdialysis) plus dry weight reduction plus dialysate sodium reduction plus add-on antihypertensive therapy	12 mo	44-h ABPM	151.5/87.1	Month 6: -21.8/-13.3; month 12: -21.4/-12.5
Agarwal <i>et al.</i> (15)	2014	100			Lisinopril group of the HDPAL trial	Lisinopril (10-40 mg TIW postdialysis) plus dry weight reduction plus dialysate sodium reduction plus add-on antihypertensive therapy			151.9/87.2	Month 6: -16.8/-9.7; month 12: -17.9/-9.6

CFB, change from baseline; HD, hemodialysis; TIW, three times per week; ABPM, ambulatory BP monitoring; MBP, mean BP; DRIP, Dry-Weight Reduction in Hemodialysis Patients; LVH, left ventricular hypertrophy; HDPAL, Hypertension in Hemodialysis Patients Treated with Atenolol or Lisinopril.

Патогенез артериальной гипертензии при ХБП.

Доклад Кокинова М.А.

NephroCare

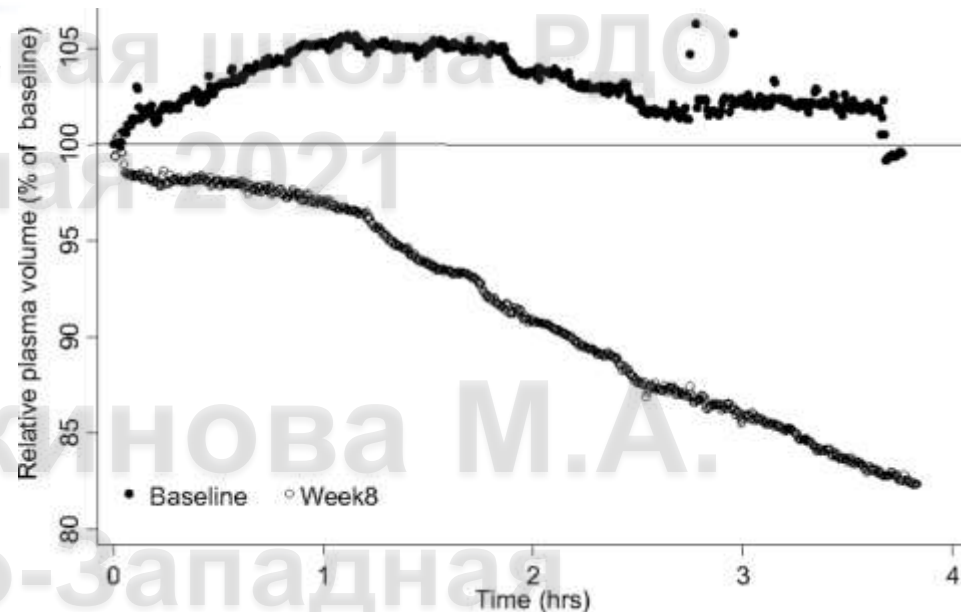
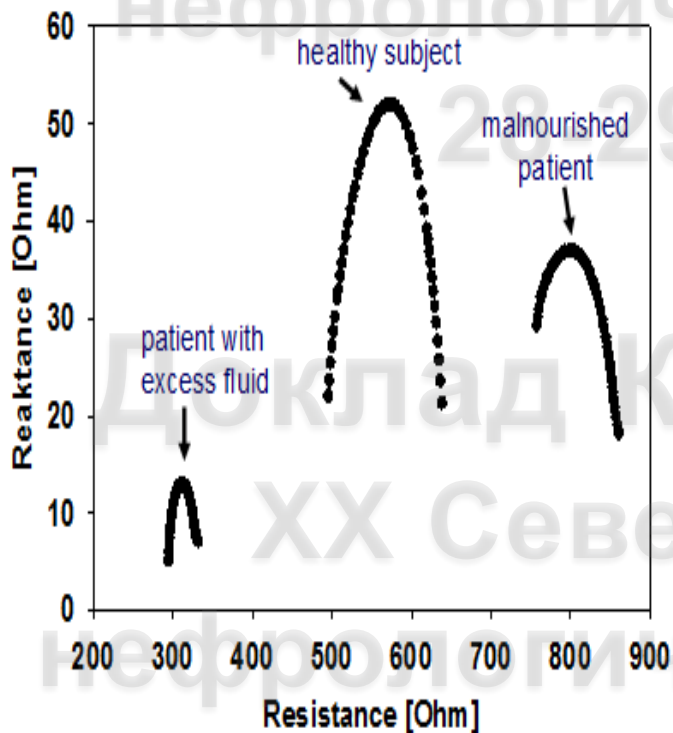


J. Bras. Nefrol. vol.41 no.3 São Paulo July/Sept. 2019 Epub Nov 08, 2018

«Зондирование» сухого веса биоимпедансной спектрометрией и мониторингом остаточного объёма крови.

NephroCare

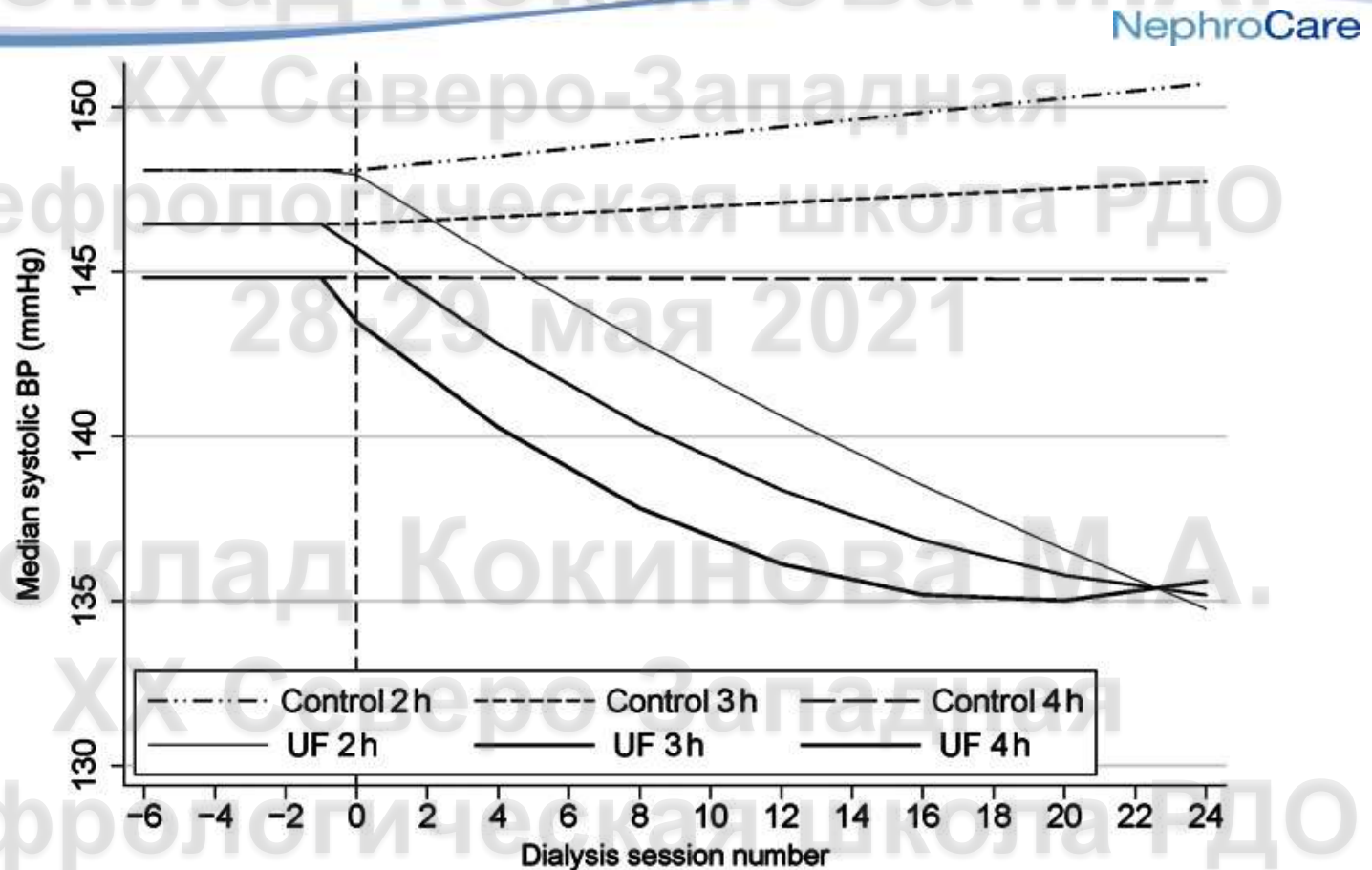
Differences in bioimpedance curves (Cole – Cole plots)



Agarwal R, Weir MR: Dry-weight: A concept revisited in an effort to avoid medication-directed approaches for blood pressure control in hemodialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol 5: 1255–1260, 2010

The impedance curves of patients and healthy subjects differ from each other. Therefore the shape of the complete curve must be measured in order to assess the body composition.

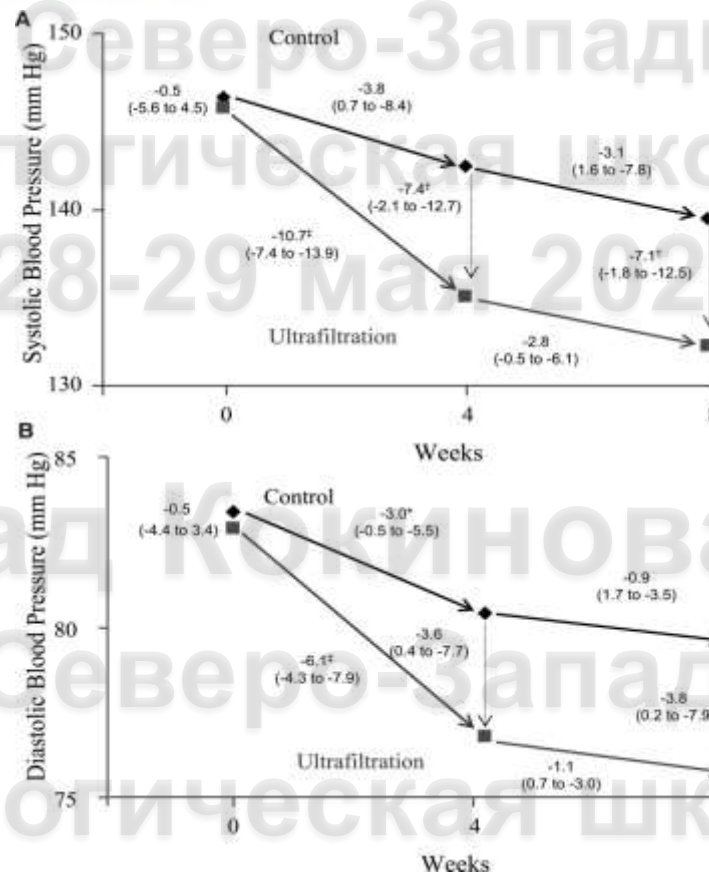
Смоделированная взаимосвязь между продолжительностью диализа и медианным интрадиализным АД.



Tandon T, Sinha AD, Agarwal R: Shorter delivered dialysis times associate with a higher and more difficult to treat blood pressure. Nephrol Dial Transplant 28: 1562–1568, 2013

Влияние снижения сухого веса на междиализное амбулаторное САД и ДАД у ГД-пациентов с АГ.

NephroCare

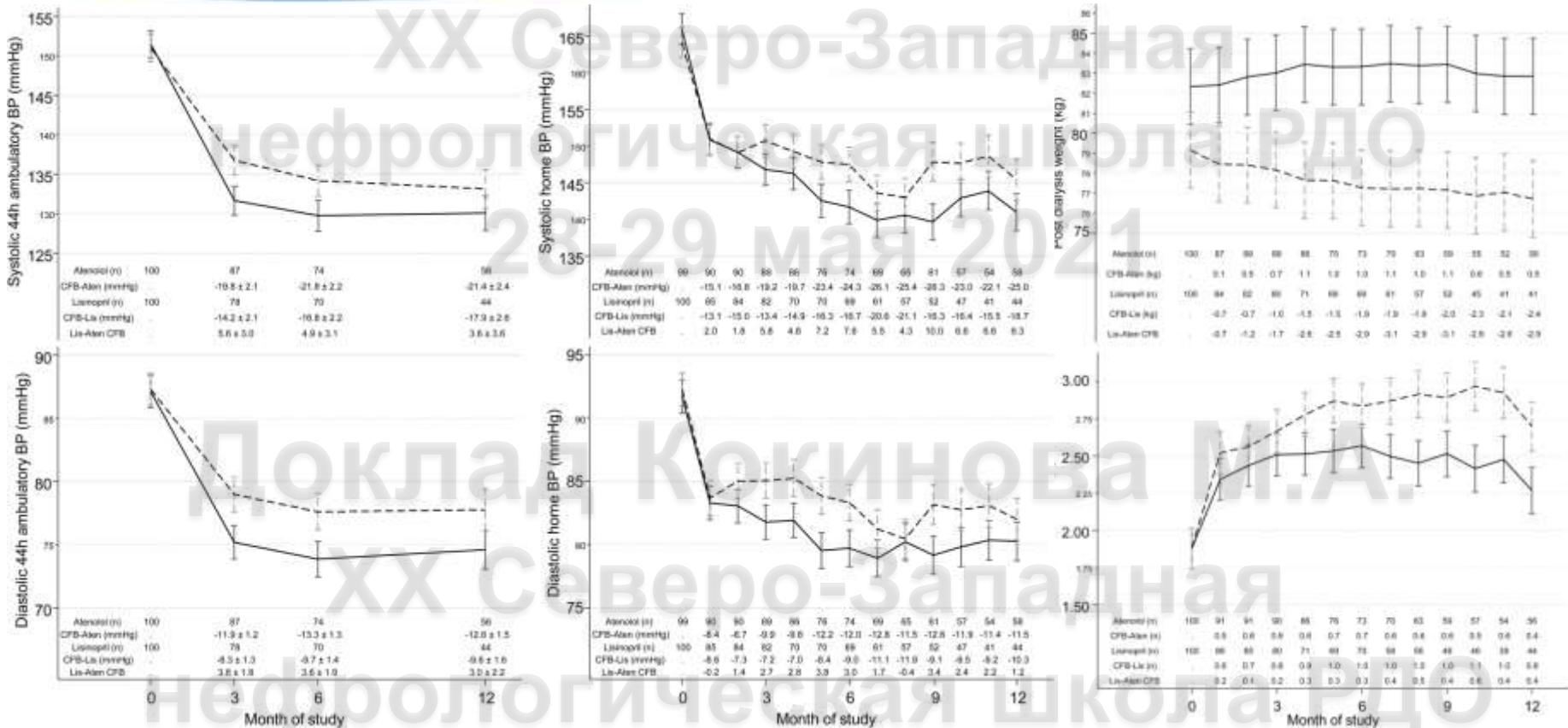


Agarwal R, Alborzi P, Satyan S, Light RP: Dry-weight reduction in hypertensive hemodialysis patients (DRIP): A randomized, controlled trial. Hypertension 53: 500–507, 2009

HDPAL (атенолол vs лизиноприл): динамика АД, последиализной массы тела и числа гипотензивных препаратов.

Доклад Кокинова М.А.
XX Северо-Западная нефрологическая школа РДО
28-29 мая 2021

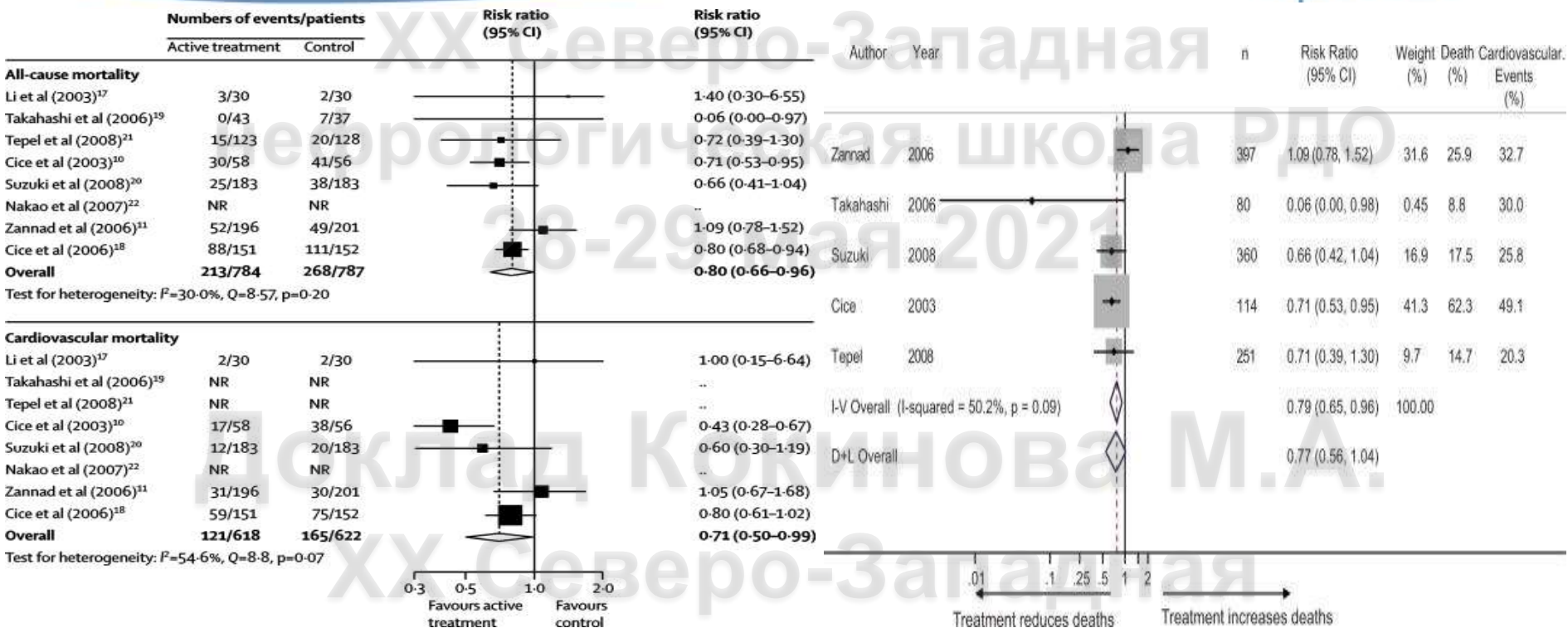
NephroCare



Agarwal R, Sinha AD, Pappas MK, Abraham TN, Tegegne GG:
Hypertension in hemodialysis patients treated with atenolol or
lisinopril: A randomized controlled trial.
Nephrol Dial Transplant 29: 672–681, 2014

Антигипертензивная терапия и риск смерти (от сердечно-сосудистых и всех причин).

NephroCare



Heerspink HJ, Ninomiya T, Zoungas S, de Zeeuw D, Grobbee DE, Agarwal R, Sinha AD: Cardiovascular protection with antihypertensive drugs in dialysis patients: Systematic review and meta-analysis. *Hypertension* 53: 860-866, 2009

Jardine MJ, Gallagher M, Roberts MA, Cass A, Neal B, Perkovic V: Effect of lowering blood pressure on cardiovascular events and mortality in patients on dialysis: A systematic review and metaanalysis of randomised controlled trials. *Lancet* 373: 1009-1015, 2009

Доклад Кокинова М.А.

NephroCare

XX Северо-Западная
нефрологическая школа РДО

28-29 мая 2021

ДИУРЕТИКИ

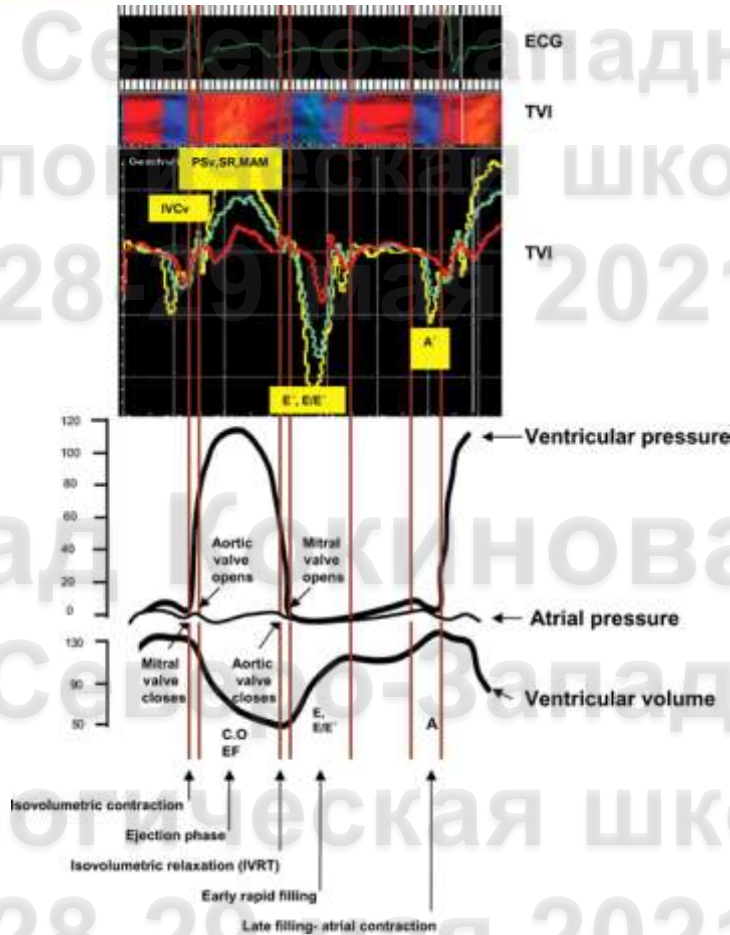
Доклад Кокинова М.А.

XX Северо-Западная
нефрологическая школа РДО

28-29 мая 2021

Acute effects of low and high intravenous doses of furosemide on myocardial function in anuric haemodialysis patients: A tissue Doppler study.

NephroCare



Hayashi SY, Seeberger A, Lind B, Gunnes S, Alvestrand A, do

Nascimento MM, Lindholm B, Brodin LA: Nephrol Dial Transplant 23: 1355–1361, 2008

Доклад Кокинова М.А.

NephroCare

XX Северо-Западная

нефрологическая школа РДО

28-29 мая 2021

АНТАГОНИСТЫ РААС

Доклад Кокинова М.А.

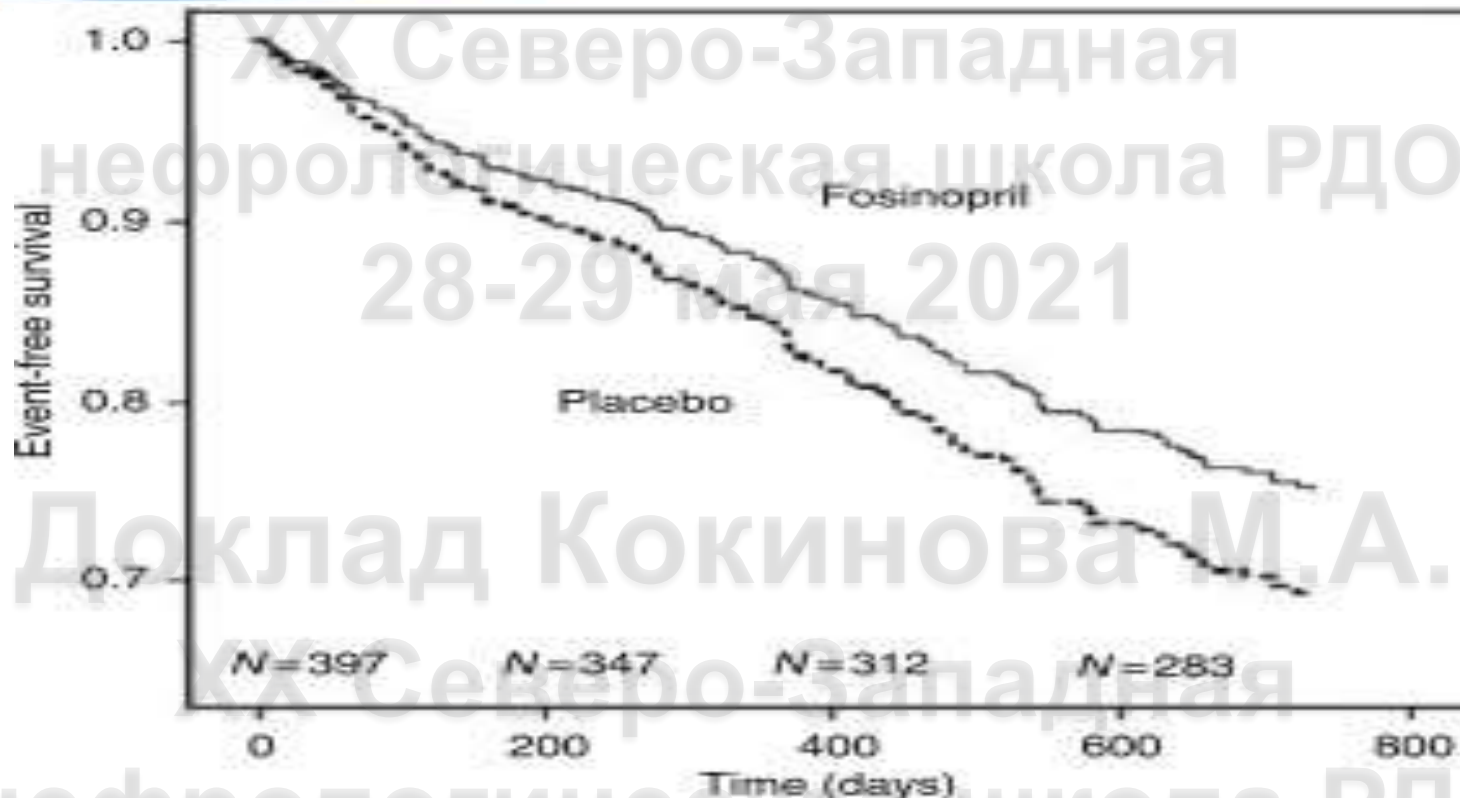
XX Северо-Западная

нефрологическая школа РДО

28-29 мая 2021

FOSIDIAL: бессобытийная выживаемость.

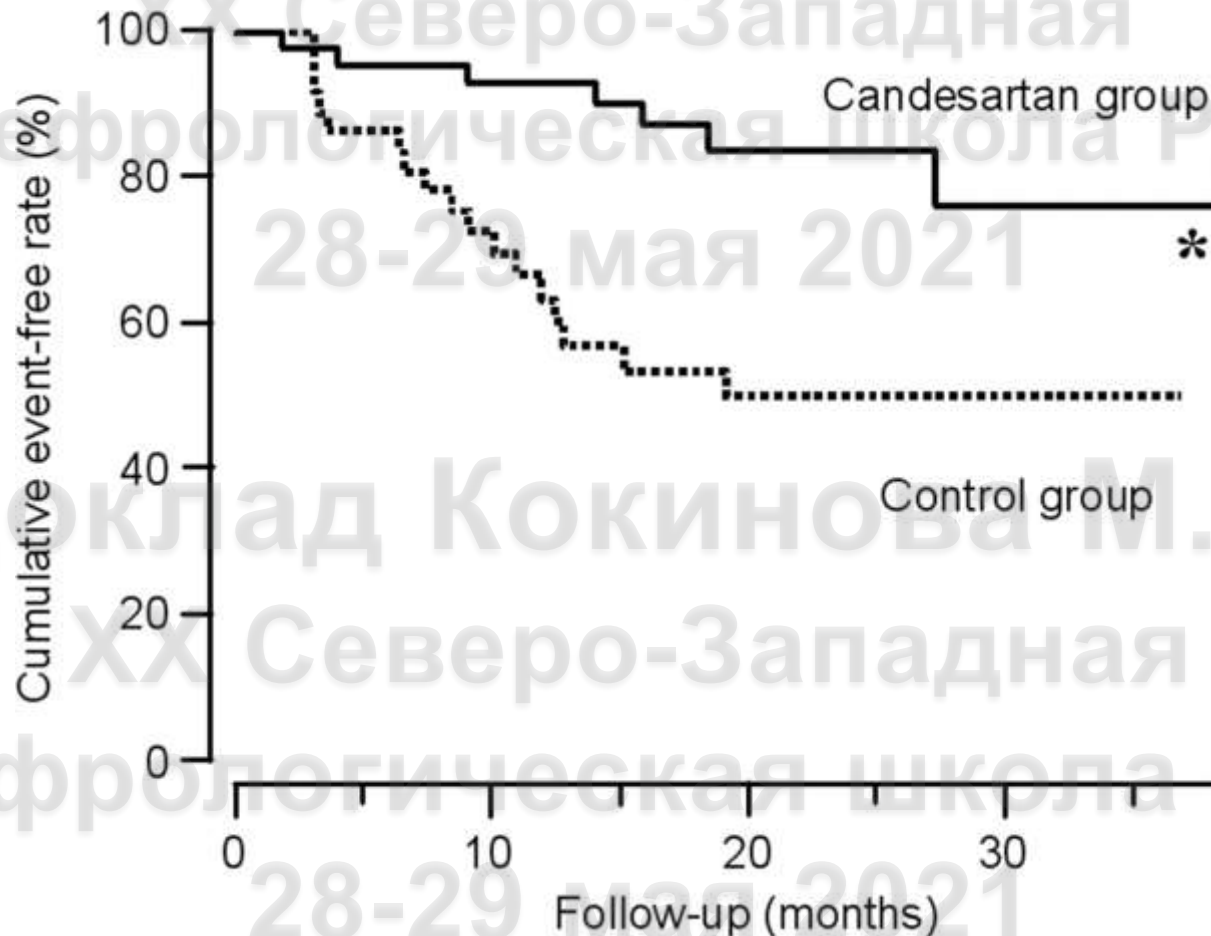
NephroCare



Zannad F, Kessler M, Leheret P, Gruñfeld JP, 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. *Kidney Int* 70: 1318–1324, 2006

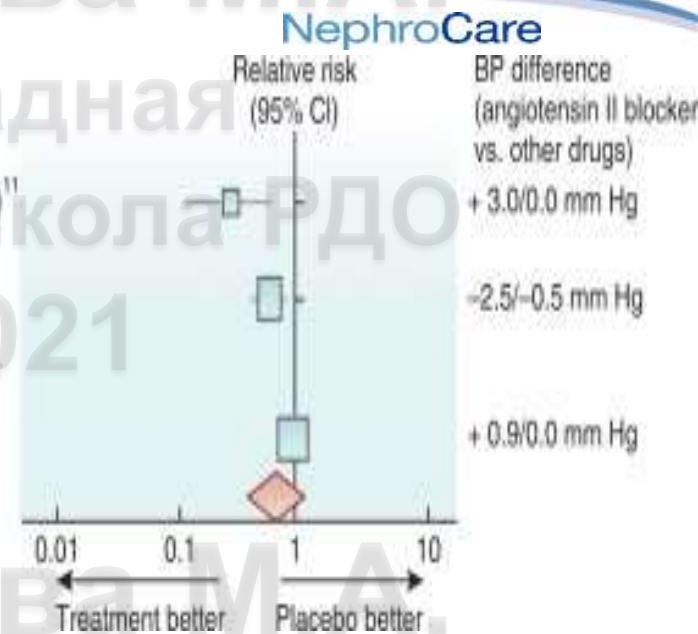
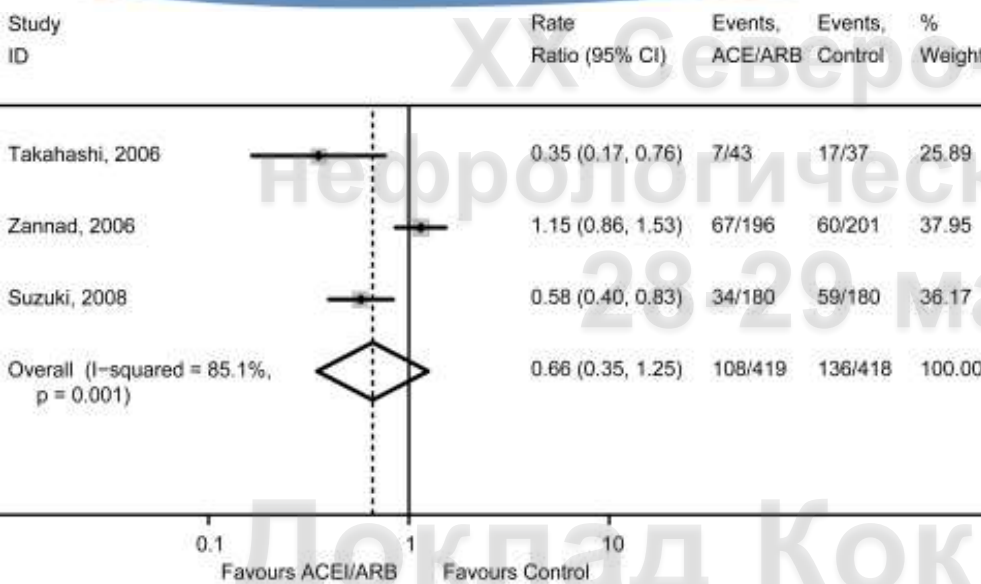
Candesartan, an angiotensin II type-1 receptor blocker, reduces cardiovascular events in patients on chronic haemodialysis — a randomized study.

NephroCare



Takahashi A, Takase H, Toriyama T, Sugiura T, Kurita Y, Ueda R, Dohi Y.
Nephrol Dial Transplant 21: 2507–2512, 2006

Метаанализы рандомизированных исследований, изучавших влияние иАПФ и БРА на клинические конечные точки (общая причина и смерть от сердечно-сосудистых заболеваний) у гемодиализных пациентов.



Tai DJ, Lim TW, James MT, Manns BJ, Tonelli M, Hemmelgarn BR; Alberta Kidney Disease Network: Cardiovascular effects of angiotensin converting enzyme inhibition or angiotensin receptor blockade in hemodialysis: A meta-analysis.

Clin J Am Soc Nephrol 5: 623–630, 2010

Zoccali C, Mallamaci F: Pleiotropic effects of angiotensin II blockers in hemodialysis patients: Myth or reality?

Kidney Int 86: 469–471, 2014

Факторы, связанные с ремоделированием и ригидностью артерий при ХБП.

NephroCare

TRADITIONAL CV RISK FACTORS

Age, Hypertension, Dyslipidemia, Obesity, Diabetes, Smoking

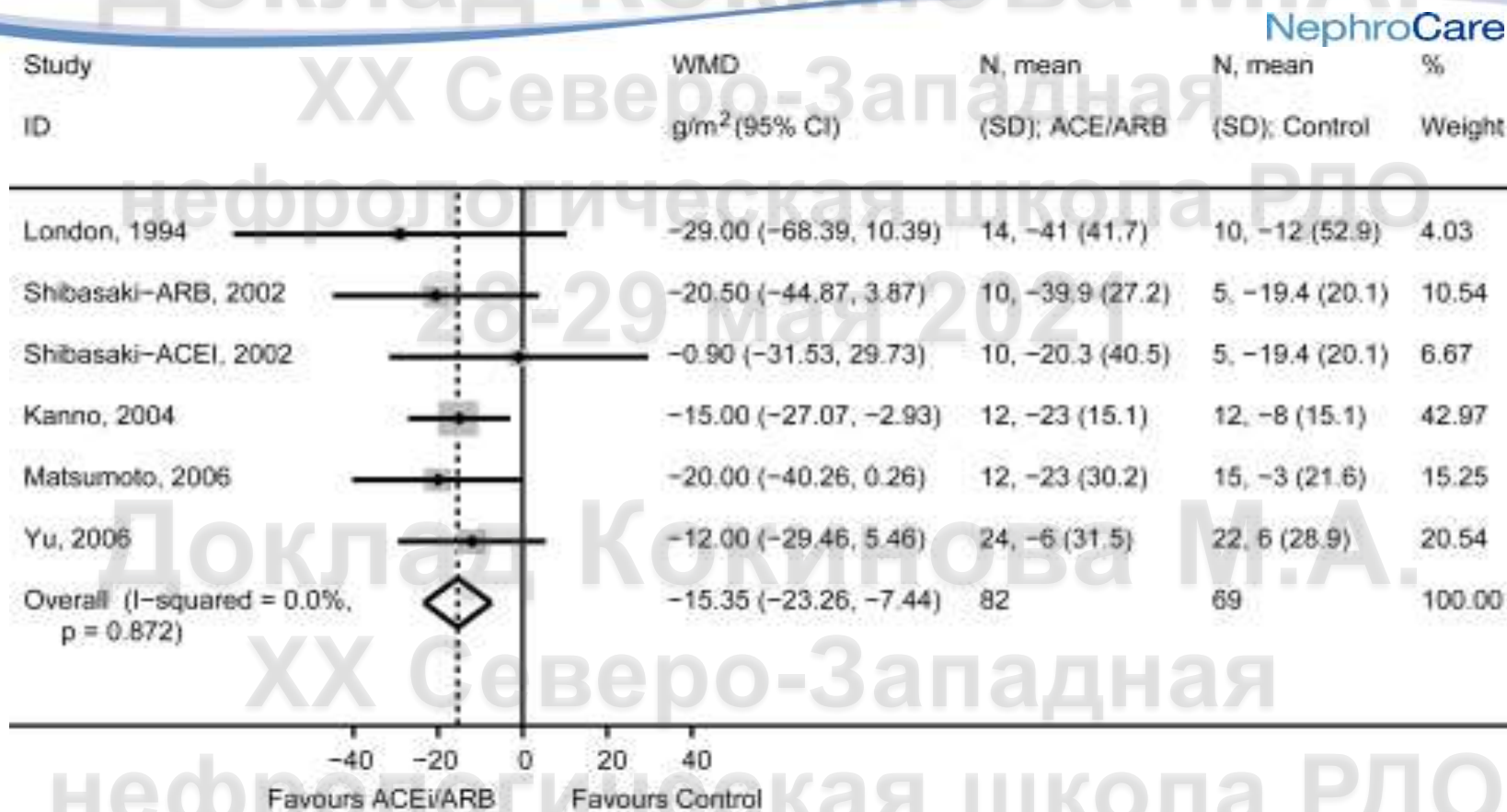


Impaired mineral metabolism, Vascular calcifications, RAS, Endothelial dysfunction, ET-1, Inflammation, Oxidative stress

CV RISK FACTORS ASSOCIATED WITH CKD

Georgianos PI, Sarafidis PA, Lasaridis AN: Arterial stiffness: A novel cardiovascular risk factor in kidney disease patients. *Curr Vasc Pharmacol* 13: 229–238, 2015

Влияние иАПФ или БРА на изменение ИМЛЖ в сравнении с контрольными группами.

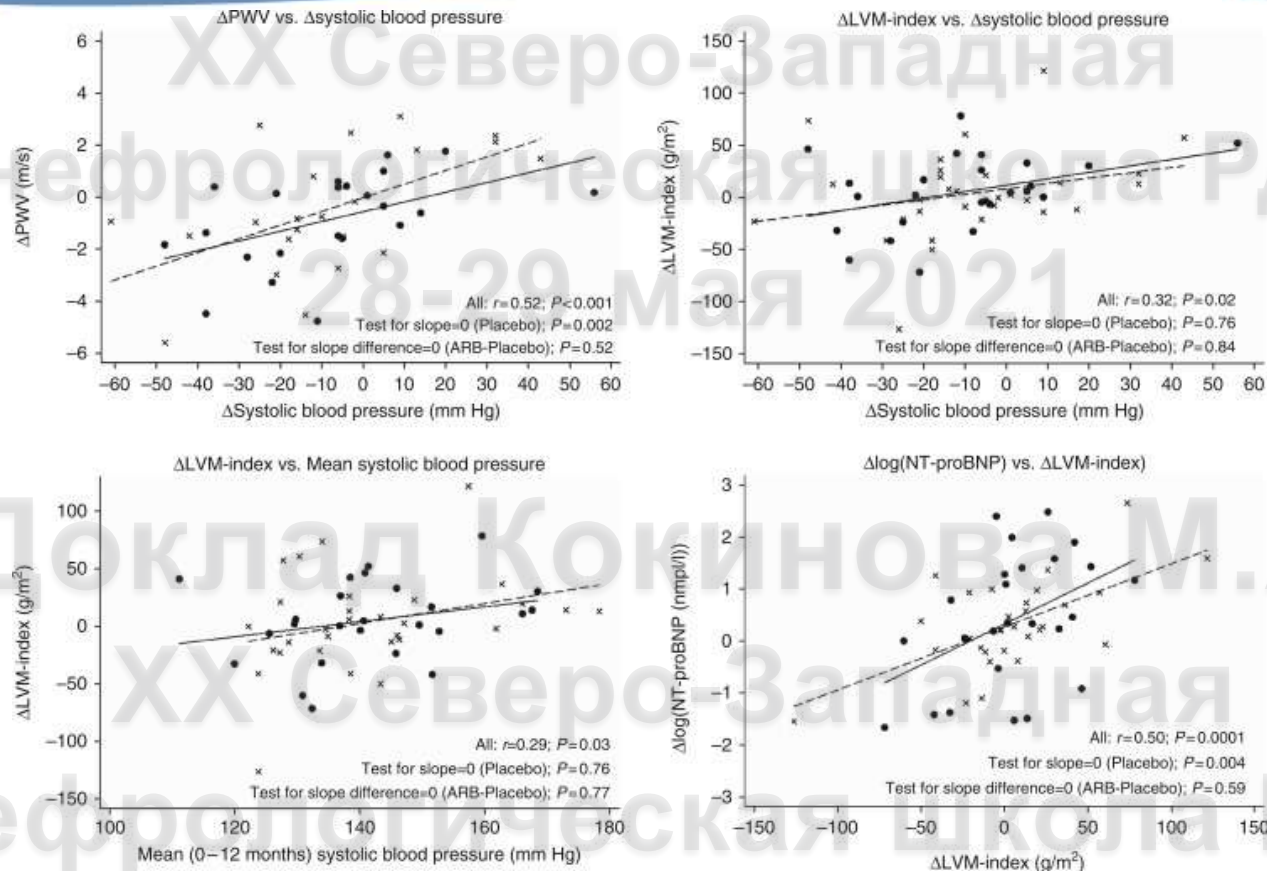


Tai DJ, Lim TW, James MT, Manns BJ, Tonelli M, Hemmelgarn BR; Alberta Kidney Disease Network: Cardiovascular effects of angiotensin converting enzyme inhibition or angiotensin receptor blockade in hemodialysis: A meta-analysis.

Clin J Am Soc Nephrol 5: 623–630, 2010

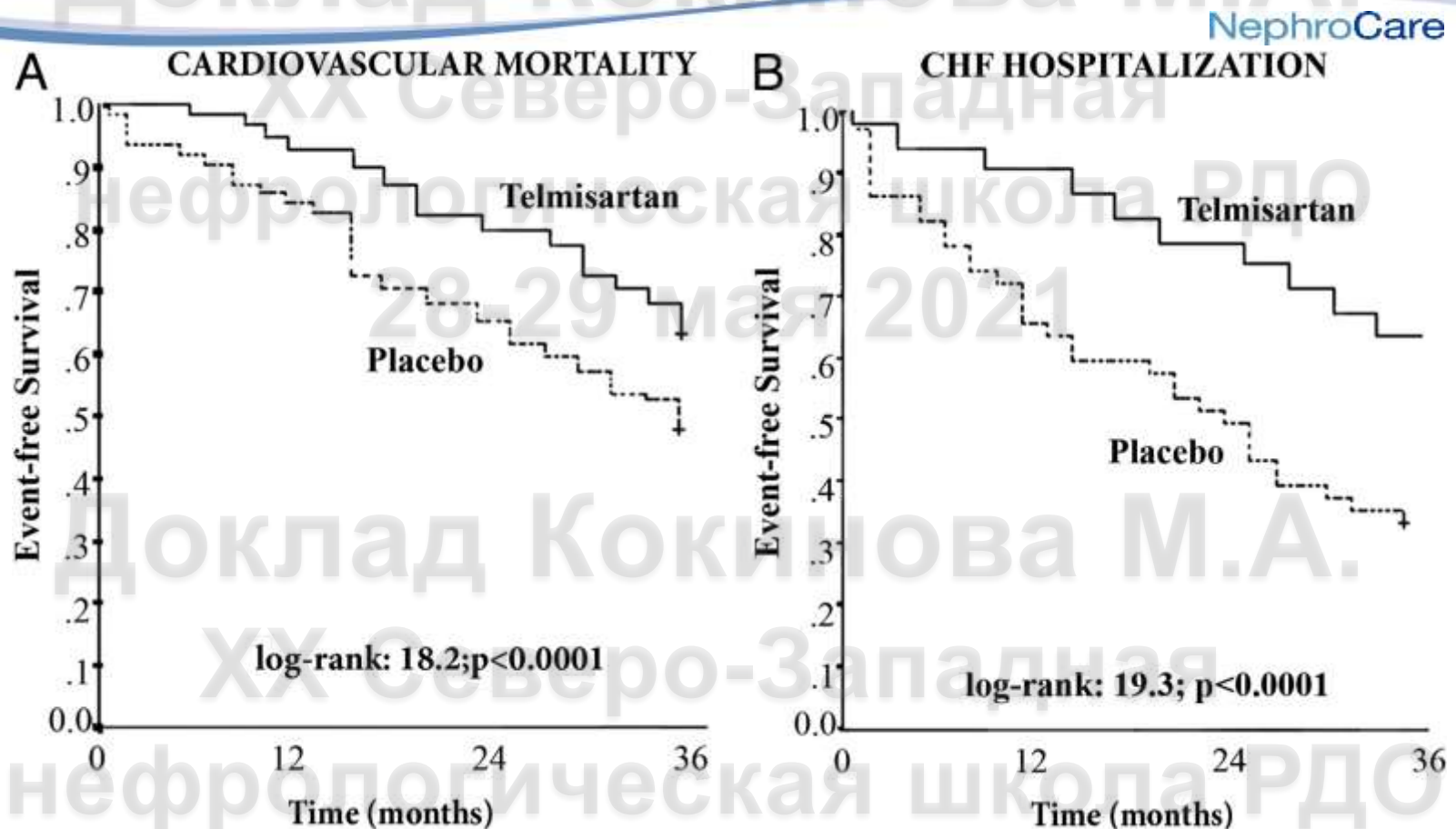
Saving Residual Renal Function among Hemodialysis Patients Receiving Irbesartan (SAFIR Study)

NephroCare



Peters CD, Kjaergaard KD, Jensen JD, Christensen KL, Strandhave C, Tietze IN, Novosel MK, Bibby BM, Jensen LT, Sloth E, Jespersen B: No significant effect of angiotensin II receptor blockade on intermediate cardiovascular end points in hemodialysis patients. *Kidney Int* 86: 625–637, 2014

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



Cice G, Di Benedetto A, D'Isa S, D'Andrea A, Marcelli D, Gatti E, Calabro` 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 56: 1701–1708, 2010

Фармакокинетика отдельных иАПФ на диализе.

NephroCare

Класс и препарат	Обычная дозировка	Путь экскреции	Удаление диализом, %	Супплементарная (добавочная) доза при диализе, мг
Benazepril	5–40 мг ежедневно	К (L)	20–50	5–10
Captopril	12.5–50 мг трижды в день	К	50	12.5–25
Enalapril	2.5–10 мг каждые 12 ч	К (L)	50	2.5–5
Fosinopril	10 мг ежедневно	К (L)	Нет	Нет
Lisinopril	2.5–10 мг ежедневно*	К	50	2.5–5
Perindopril	2–8 мг ежедневно	К	50	2
Ramipril	5–10 мг ежедневно	К	20	2.5
Trandolapril	0.5–4 мг ежедневно	К	30	0.5

К, почки; L, печень.

*Предпочтительная дозировка лизиноприла: 10-40 мг трижды в неделю после диализа. Максимальная суточная доза у диализных пациентов – 40 мг.



Фармакокинетика отдельных БРА на диализе.

NephroCare

Класс и препарат	Обычная дозировка	Путь экскреции	Удаление диализом, %	Супплементарная (добавочная) доза при диализе, мг
Candesartan	8–32 мг/д	К (L)	Нет	Нет
Eprosartan	600–1200 мг/д	L	Нет	Нет
Irbesartan	75–300 мг/д	L	Нет	Нет
Losartan	50–100 мг ежедневно	К (L)	Нет	Нет
Losartan	10–40 мг/д	К (L)	Нет	Нет
Telmisartan	10–40 мг/д	L	Нет	Нет
Telmisartan	10–40 мг/д	К (L)	Нет	Нет

К, почки; L, печень

- БРА в отличие от большинства иАПФ недиализируемы, поэтому не требуют супплементарных доз.



Доклад Кокинова М.А.

NephroCare

XX Северо-Западная
нефрологическая школа РДО
28-29 мая 2021

АМКР

Доклад Кокинова М.А.
XX Северо-Западная
нефрологическая школа РДО
28-29 мая 2021

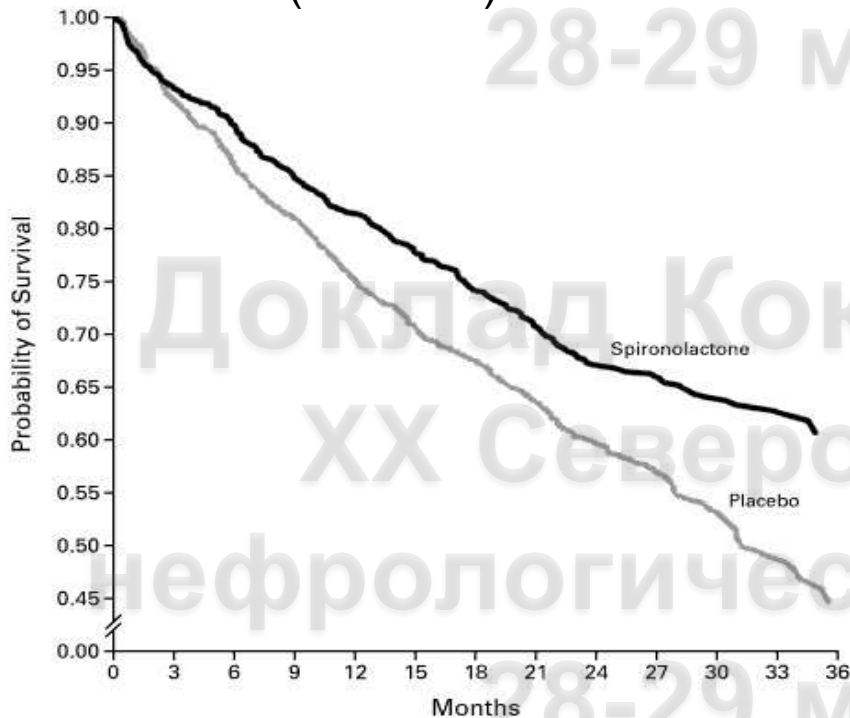


The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators (RALES).

NephroCare

The risk of death was 30 percent lower among patients in the spironolactone group than among patients in the placebo group (P<0.001).

Relative Risks of Death and Hospitalization.



No. AT RISK	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Placebo	841	775	723	678	628	592	565	483	379	280	179	92	36
Spironolactone	822	766	739	698	669	639	608	526	419	316	193	122	43

TABLE 2. RELATIVE RISKS OF DEATH AND HOSPITALIZATION.

VARIABLE	PLACEBO GROUP (N=841)	SPIRONOLACTONE GROUP (N=822)	RELATIVE RISK (95% CI)*	P VALUE
no. of patients				
Cause of death				
Cardiac causes	314	226	0.69 (0.58–0.82)	<0.001
Progression of heart failure†	189	127	0.64 (0.51–0.80)	<0.001
Sudden death‡	110	82	0.71 (0.54–0.95)	0.02
Myocardial infarction	15	17		
Other cardiovascular causes	13	12		
Stroke	11	8		
Noncardiovascular causes	41	29		
Unknown	7	9		
Total	386	284	0.70 (0.60–0.82)	<0.001
no. of patients/no. of events				
Reason for hospitalization				
Cardiac causes§	336/753	260/515	0.70 (0.59–0.82)	<0.001
Worsening heart failure	300/663	215/413	0.65 (0.54–0.77)	<0.001
Angina	35/44	43/66		
Ventricular arrhythmias	24/31	23/25		
Myocardial infarction	14/15	10/11		
Other cardiovascular causes	112/163	117/169		
Stroke	20/24	14/15		
Noncardiovascular causes	232/377	223/361		

*CI denotes confidence interval.

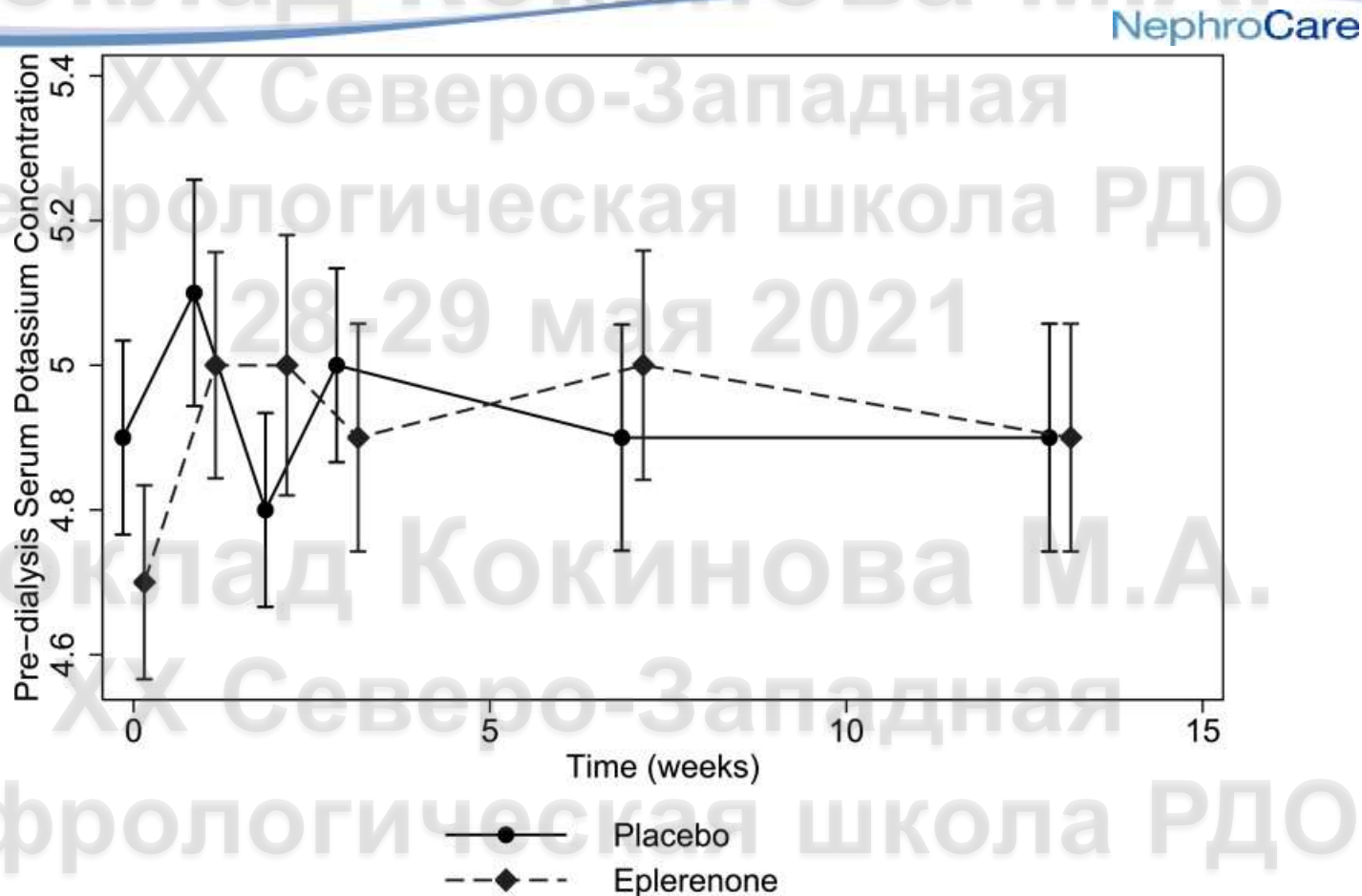
†This category includes death due to worsening heart failure (defined as increasing symptoms or signs requiring an increase in treatment).

‡This category includes witnessed death from cardiac causes heralded by abrupt loss of consciousness within one hour after the onset of symptoms in a patient in whom death was unexpected.

§Some patients were hospitalized for more than one cardiac cause.

Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J; N Engl J Med 341: 709–717, 1999

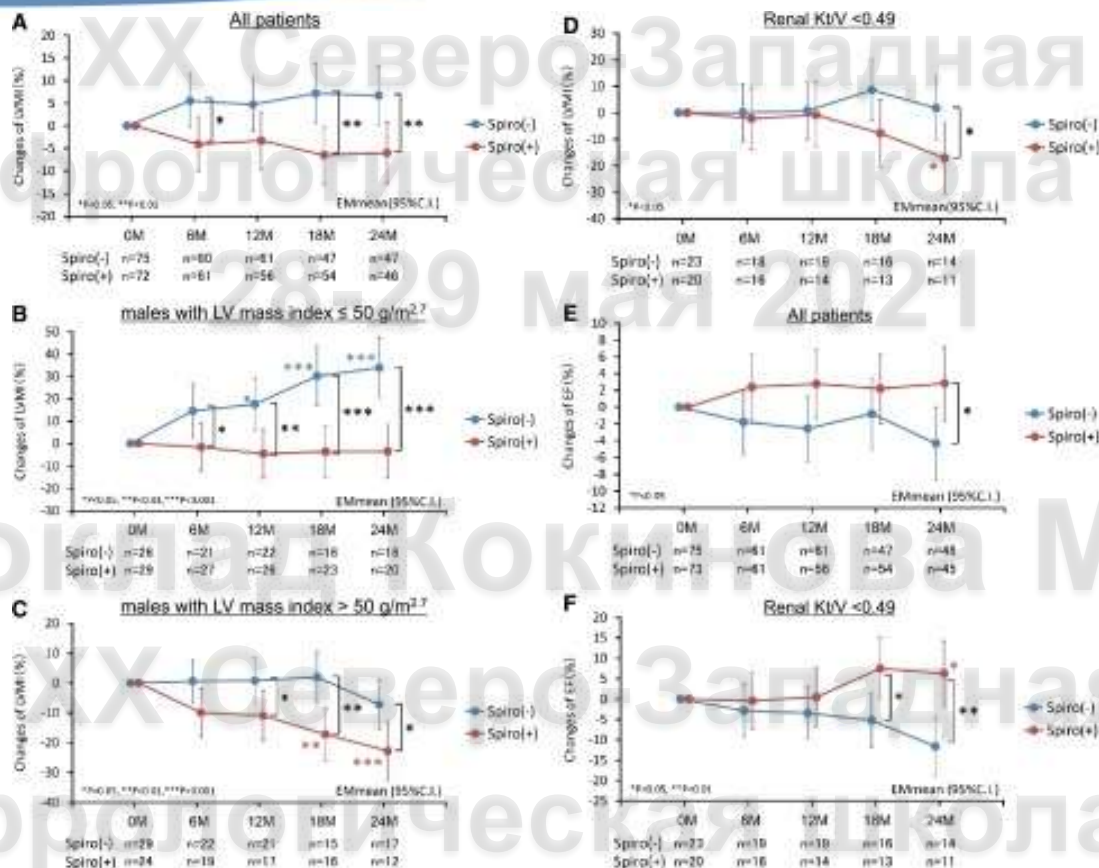
Средние значения додиализного калия сыворотки и его динамика.



Walsh M, Manns B, Garg AX, Bueti J, Rabbat C, Smyth A, Tyrwhitt J, Bosch J, Gao P, Devereaux PJ, Wald R: The safety of eplerenone in hemodialysis patients: A noninferiority randomized controlled trial. Clin J Am Soc Nephrol 10: 1602–1608, 2015

Спиронолактон предотвращал гипертрофию сердца и снижение ФВЛЖ у ПД-пациентов.

NephroCare

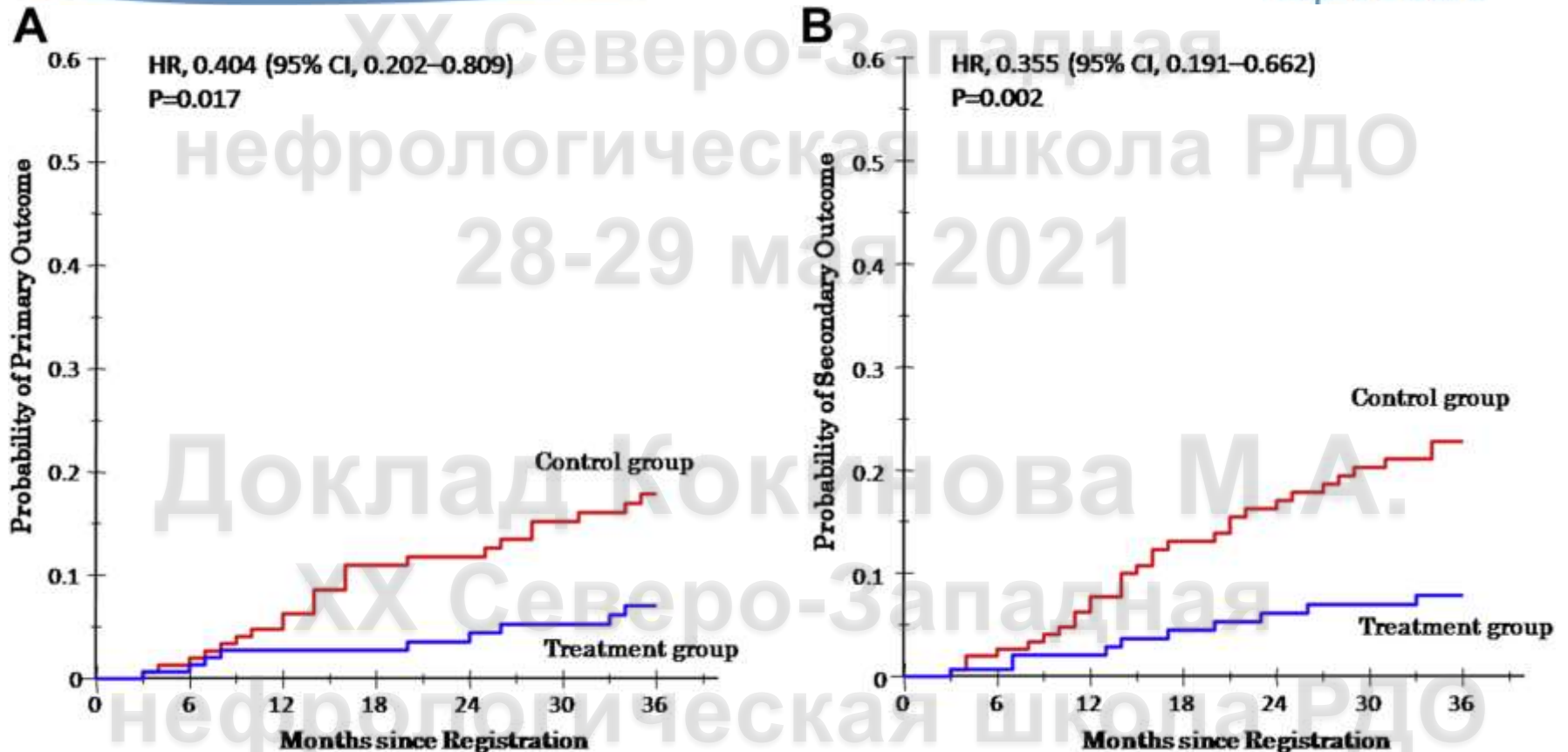


Ito Y, Mizuno M, Suzuki Y, Tamai H, Hiramatsu T, Ohashi H, Ito I, Kasuga H, Horie M, Maruyama S, Yuzawa Y, Matsubara T, Matsuo S; Nagoya Spiro Study Group: Long-term effects of spironolactone in peritoneal dialysis patients.

J Am Soc Nephrol 25: 1094–1102, 2014

Частота первичных (госпитализация и смерть от ССЗ) и вторичных (смерть от всех причин) исходов (группа спиронолактона 25 мг/сутки против контрольной группы).

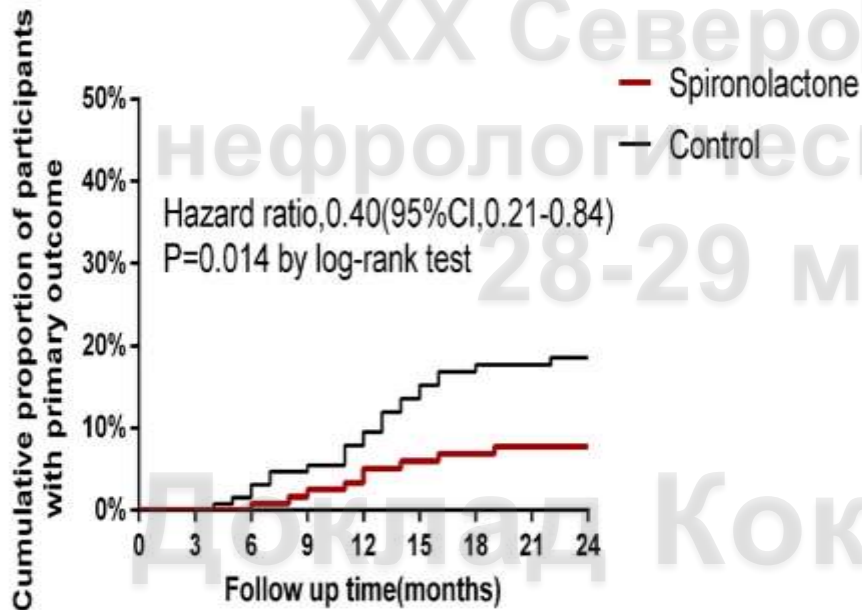
NephroCare



Matsumoto Y, Mori Y, Kageyama S, Arihara K, Sugiyama T, Ohmura H, Yakushigawa T, Sugiyama H, Shimada Y, Nojima Y, Shio N: Spironolactone reduces cardiovascular and cerebrovascular morbidity and mortality in hemodialysis patients. J Am Coll Cardiol 63: 528–536, 2014

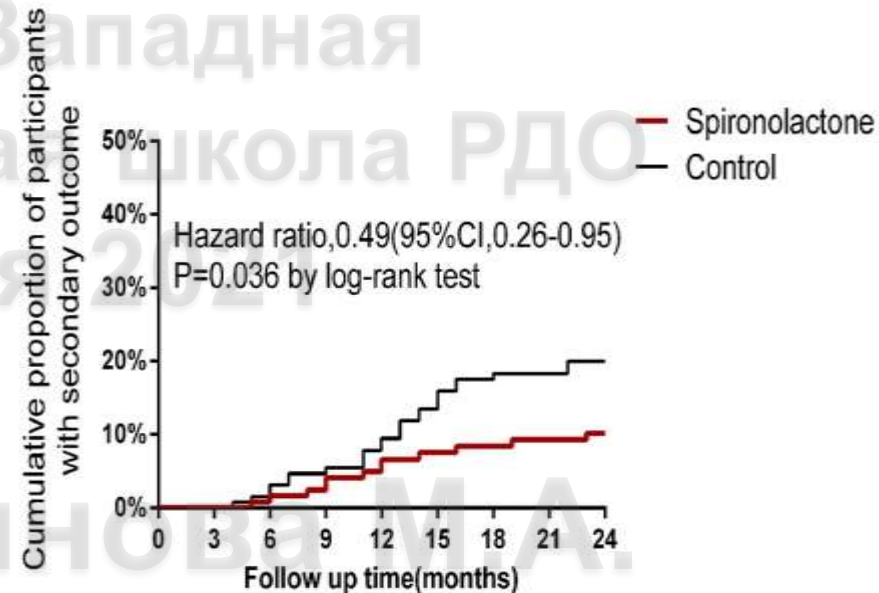
Частота первичных (смерть от ССЗ, внезапная сердечная смерть, остановка сердца) и вторичных (смерть от всех причин) исходов (группа спиронолактона 25 мг/сут. vs плацебо).

NephroCare



No. at risk

Spironolactone	125	125	121	117	112	108	104	102	100
Control	128	128	126	121	114	106	100	100	97



No. at risk

Spironolactone	125	125	121	117	112	108	104	102	100
Control	128	128	126	122	115	107	101	101	98

Lin C, Zhang Q, Zhang H, Lin A: Long-term effects of low-dose spironolactone on chronic dialysis patients: A randomized placebo-controlled study.

J Clin Hypertens (Greenwich) 18: 121–128, 2016

Фармакокинетика отдельных АМКР на диализе.

NephroCare

Класс и препарат	Обычная дозировка	Путь экскреции	Удаление диализом, %	Супплементарная (добавочная) доза при диализе, мг
Spironolactone	25–50 мг ежедневно	К (L)	Нет	Нет
Eplerenone	50–100 мг ежедневно	К (L)	Нет	Нет

К, почки; L, печень.

Доклад Кокинова М.А.
XX Северо-Западная
нефрологическая школа РДО
28-29 мая 2021

Доклад Кокинова М.А.

NephroCare

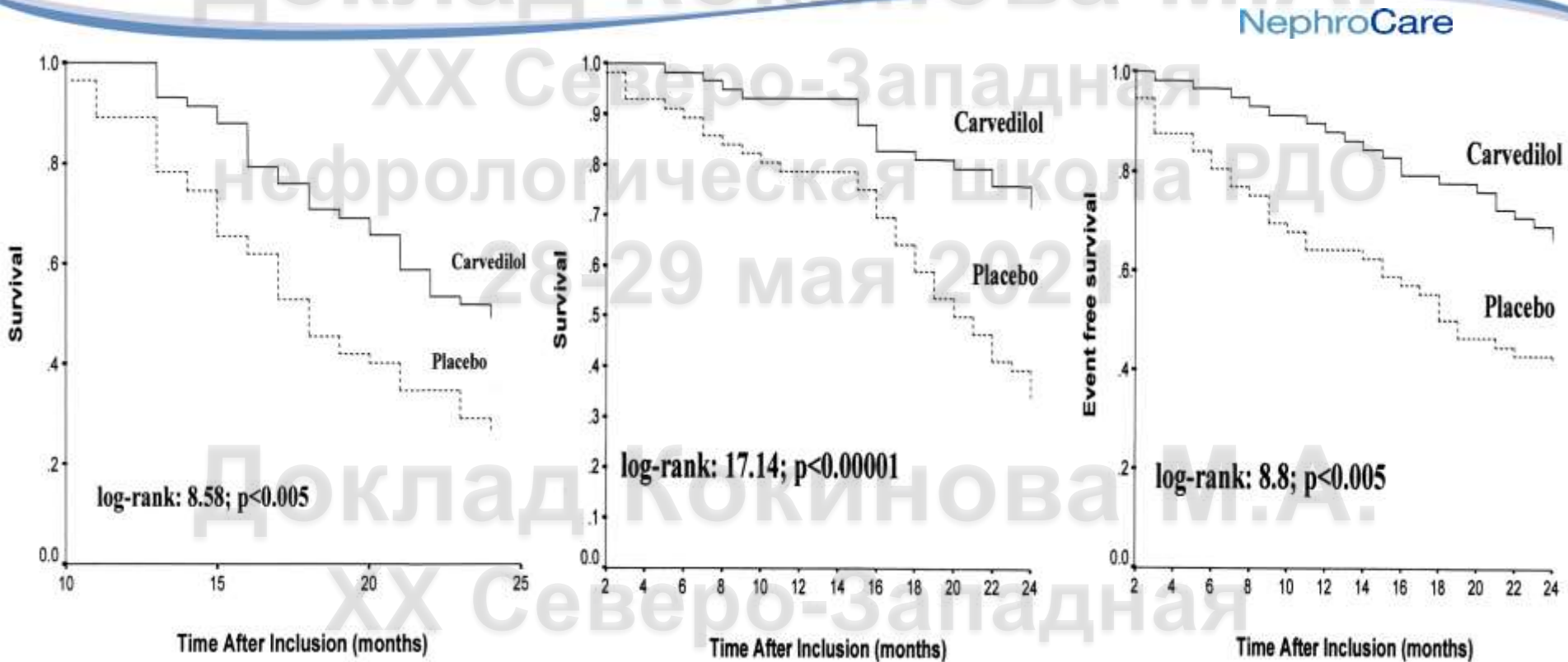
XX Северо-Западная
нефрологическая школа РДО
28-29 мая 2021

БЕТА

АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

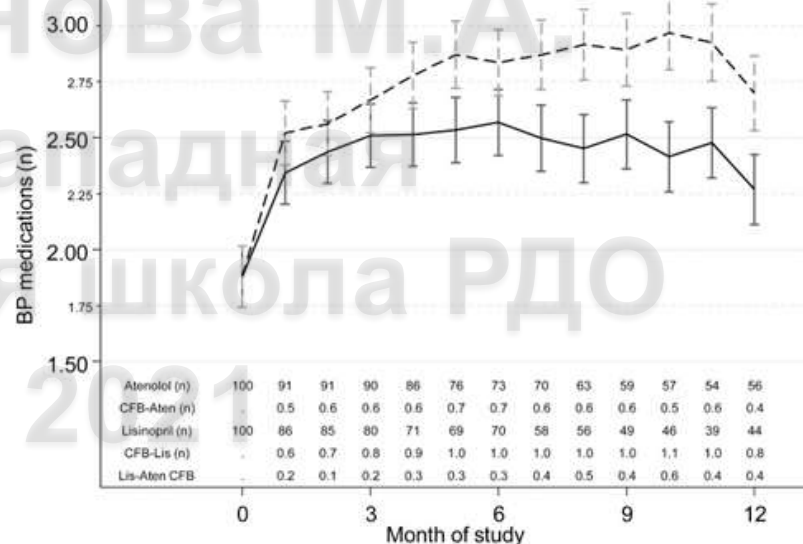
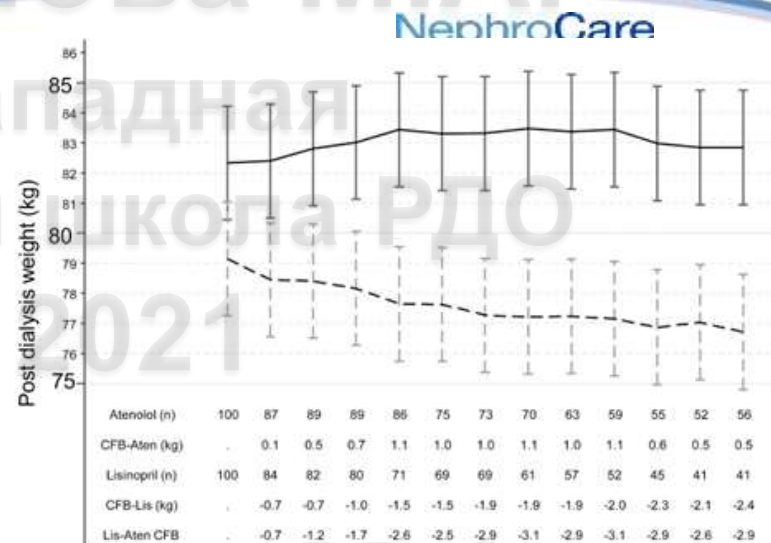
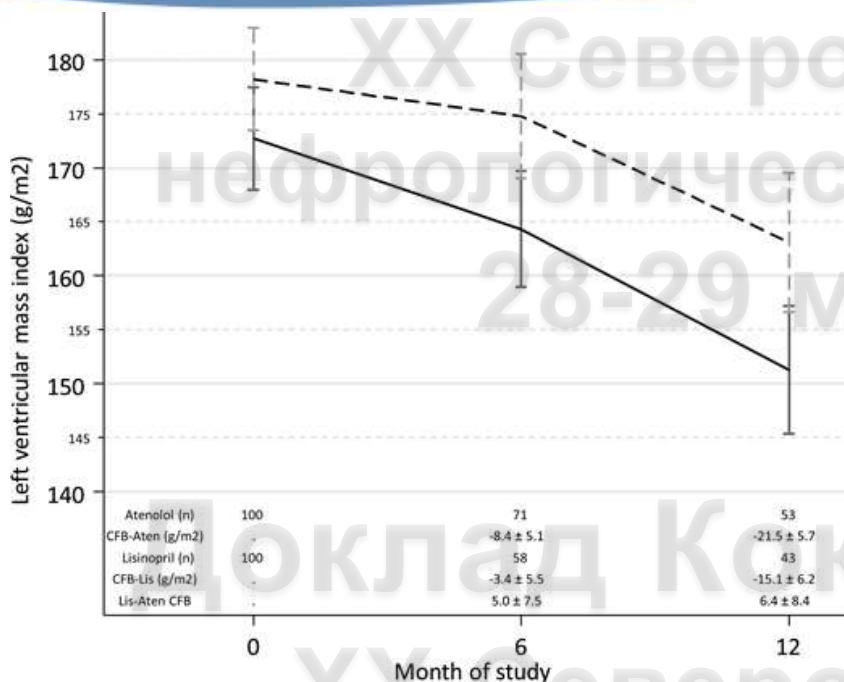
XX Северо-Западная
нефрологическая школа РДО
28-29 мая 2021

Общая, сердечно-сосудистая и госпитальная смертность у диализных пациентов с ДКМП: карведилол vs плацебо.



Cice G, Ferrara L, D'Andrea A, D'Isa S, Di Benedetto A, Cittadini A, Russo PE, Golino P, Calabro` R: Carvedilol increases two-year survival in dialysis patients with dilated cardiomyopathy: A prospective, placebo-controlled trial. J Am Coll Cardiol 41: 1438–1444, 2003

НДРАЛ (атенолол vs лизиноприл): динамика ИМЛЖ, последиализной массы тела и числа гипотензивных препаратов.



Agarwal R, Sinha AD, Pappas MK, Abraham TN, Tegegne GG:
Hypertension in hemodialysis patients treated with atenolol or lisinopril: A randomized controlled trial.
Nephrol Dial Transplant
29: 672–681, 2014

Фармакокинетика отдельных бета-АБ на диализе.

NephroCare

Класс и препарат	Обычная дозировка	Путь экскреции	Удаление диализом, %	Супплементарная (добавочная) доза при диализе, мг
Atenolol	25 мг ежедневно*	K (L)	50	25-50
Bisoprostol	2.5–20 мг ежедневно	L	Нет	Нет
Carvedilol	25 мг дважды в день	L (K)	Нет	Нет
Labetalol	200–600 мг дважды в день	K (L)	Нет	Нет
Metoprolol	50–100 мг дважды в день	K (L)	Нет	Нет
Nadolol	80–100 мг дважды в день	K	50	80
Propranolol	80–160 мг дважды в день	K	Нет	Нет

K, почки; L, печень. Предпочтительная дозировка атенолола для максимального антигипертензивного эффекта и удобства дозирования: 25-100 мг трижды в неделю.

Влияние диализабельности бета-адреноблокеров на смертность от всех причин.

NephroCare

Table S5. All cause mortality (Conditional Cox Proportional Hazards Model)

	No. of patients	Person-years	No. of events (%)	Event Rate (per 100 patient-years)	Hazard Ratio (95%CI)	P value
Hemodialysis cohort						
High Dialyzability Beta Blockers	3294	1578.9	182	11.5	1.3 (1.1 – 1.7)	0.02
Low Dialyzability Beta Blockers	3294	1587.3	135	8.5	1 (referent)	
Non-dialysis cohort						
High Dialyzability Beta Blockers	13,586	6648.6	186	2.7	1.0 (0.8 – 1.3)	0.71
Low Dialyzability Beta Blockers	13,586	6650.3	179	2.8	1 (referent)	

Weir MA, Dixon SN, Fleet JL, Roberts MA, Hackam DG, Oliver MJ, Suri RS, Quinn RR, Ozair S, Beyea MM, Kitchlu A, Garg AX: b-Blocker dialyzability and mortality in older patients receiving hemodialysis. J Am Soc Nephrol 26: 987–996, 2015

Доклад Кокинова М.А.

NephroCare

XX Северо-Западная
нефрологическая школа РДО

28-29 мая 2021

БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

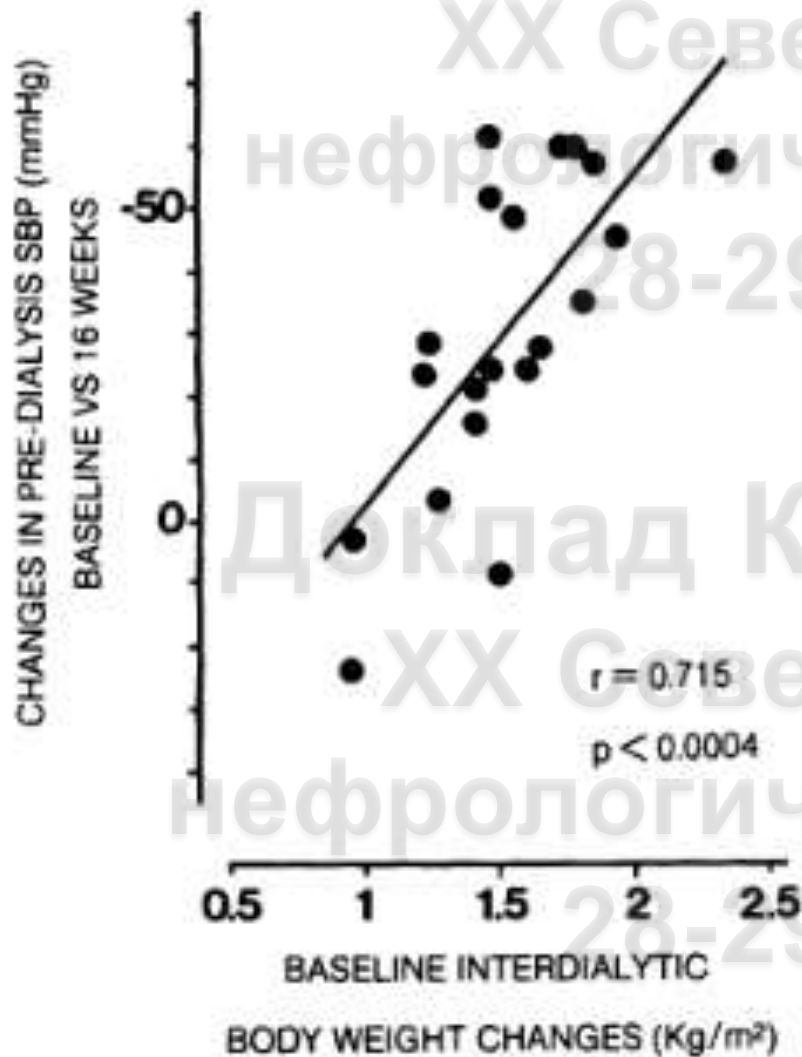
Доклад Кокинова М.А.

XX Северо-Западная
нефрологическая школа РДО

28-29 мая 2021

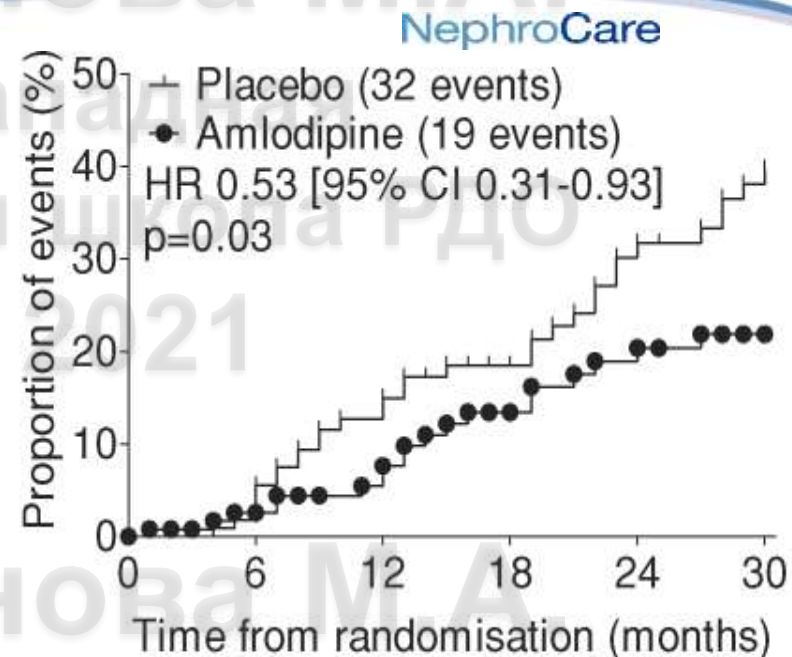
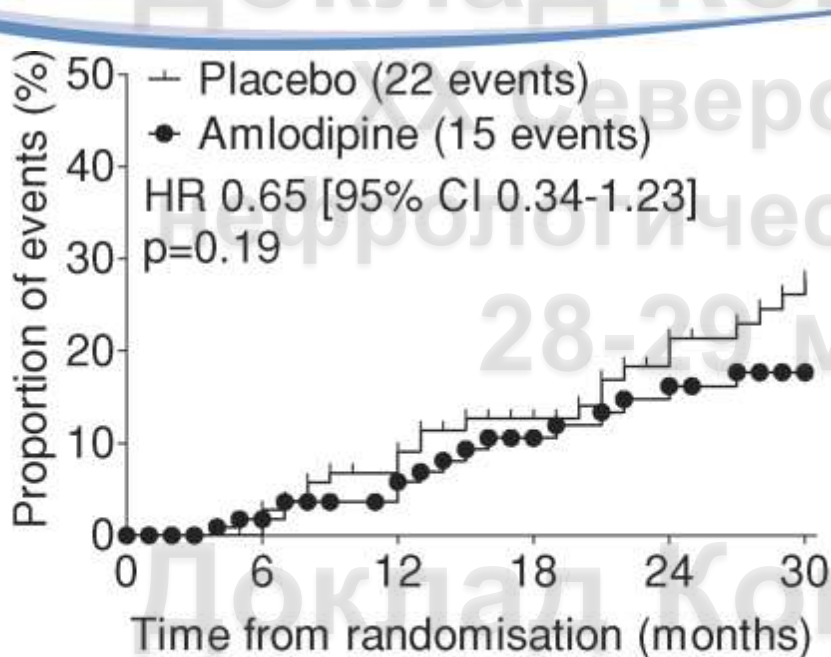
Корреляция между исходной междиализной прибавкой веса и снижением додиализного АДс через 16 недель приёма нитрендипина.

NephroCare



London GM, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F, Safar ME, Fabiani F, Froment L:
Salt and water retention and calcium blockade in uremia.
Circulation 82: 105–113, 1990

Влияние амлодипина на сердечно-сосудистые события у гемодиализных пациентов.



Subjects at risk

Placebo	128	106	81	65	53	45
Amlodipine	123	107	88	69	60	45

Subjects at risk

Placebo	128	106	76	60	45	37
Amlodipine	123	107	88	67	57	42

Tepe M, Hopfenmueller W, Scholze A, Maier A, Zidek W: Effect of amlodipine on cardiovascular events in hypertensive haemodialysis patients.

Nephrol Dial Transplant 23: 3605–3612, 2008

Влияние терапии амлодипином и валсартаном на параметры оксидативного стресса и метиларгинины у 19 ГД-пациентов.

NephroCare

Parameter	Baseline	Amlodipine	Valsartan	P-value (ANOVA)
<i>Plasma</i>				
13-HODE (nmol/ml)	428.3 ± 26.8	301.0 ± 14.0*	366.8 ± 15.8	0.002
Protein carbonyl (ng/mg)	0.17 ± 0.01	0.16 ± 0.01	0.17 ± 0.01	0.81
8-HO2dG (ng/ml)	2.97 ± 0.22	2.34 ± 0.2*	2.39 ± 0.15*	0.028
HS-CRP (mg/l)	0.84 ± 0.36	1.4 ± 0.92	1.33 ± 0.5	0.83
L-arginine (μmol/l)	86.7 ± 4.8	78.2 ± 4.8	79.3 ± 5.5	0.4
ADMA (μmol/l)	1.94 ± 0.12	1.2 ± 0.16*	1.18 ± 0.1*	<0.0001
SDMA (μmol/l)	3.2 ± 0.3	1.87 ± 0.24*	2.0 ± 0.23*	0.001
<i>Whole blood</i>				
GSSG:GSH (× 100)	2.9 ± 3.1	1.8 ± 1.3*	0.6 ± 0.1*	0.02

ADMA, asymmetric dimethylarginine; ANOVA, analysis of variance; GSH, glutathione; HD, hemodialysis; 13-HODE, 13-hydroxyoctadecadienoic acid; 8-HO2dG, 8-hydroxy 2-deoxyguanosine; HS-CRP, high-sensitivity C-reactive protein; SDMA, symmetric dimethylarginine.

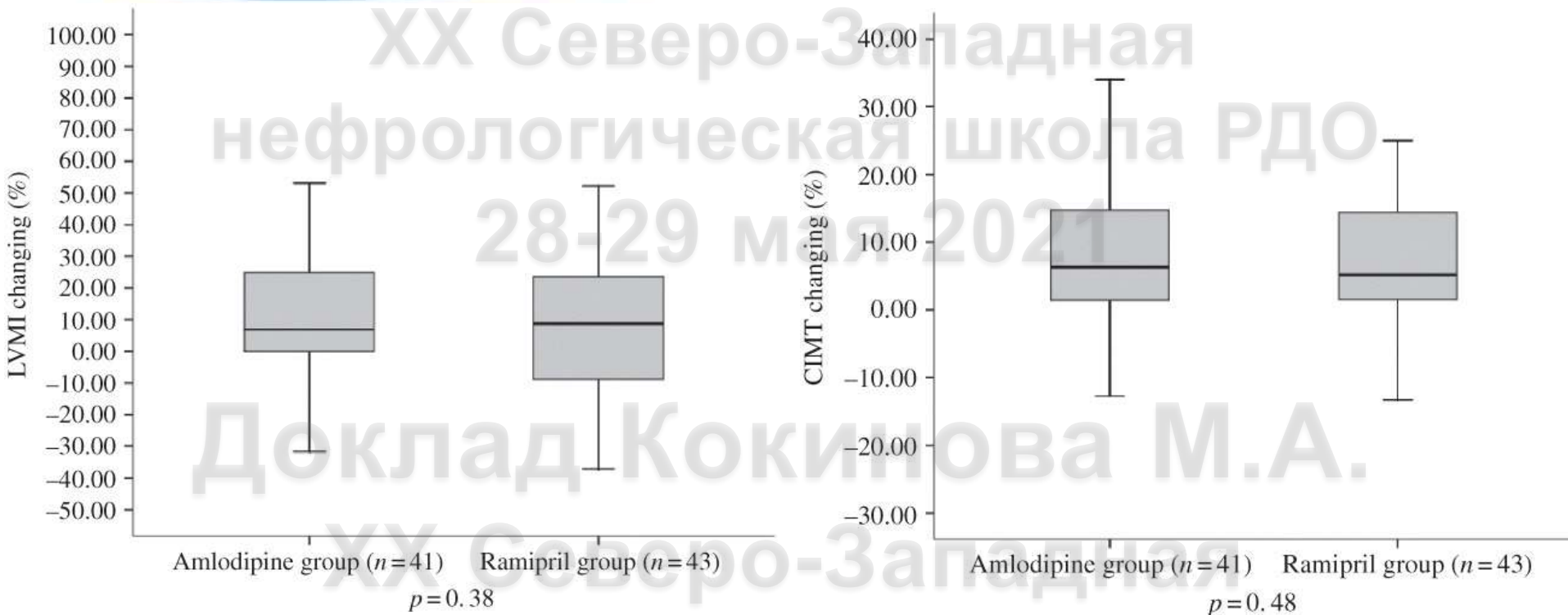
*Significant at $P < 0.05$.

Aslam S, Santha T, Leone A, Wilcox C: Effects of amlodipine and valsartan on oxidative stress and plasma methylarginines in endstage renal disease patients on hemodialysis.

Kidney Int 70: 2109–2115, 200

Влияние терапии амлодипином и рамиприлом на массу левого желудочка и толщину интимы/медии сонной артерии у ГД-пациентов без диабета.

NephroCare



Yilmaz R, Altun B, Kahraman S, Ozer N, Akinci D, Turgan C:
Impact of amlodipine or ramipril treatment on left ventricular
mass and carotid intima-media thickness in nondiabetic hemodialysis
patients. Ren Fail 32: 903–912, 2010

Фармакокинетика отдельных БКК на диализе.

NephroCare

Класс и препарат	Обычная дозировка	Путь экскреции	Удаление диализом, %	Супплементарная (добавочная) доза при диализе, мг
Amlodipine	2.5–10 мг ежедневно	L	Нет	Нет
Felodipine	5–10 мг ежедневно	L	Нет	Нет
Nicardipine	20–40 мг трижды в день	L	Нет	Нет
Nifedipine XL	30–90 мг ежедневно	L	Нет	Нет
Lacidipine	2–6 мг/д	L (K)	Нет	Нет
Manidipine	10–20 мг/д	L	Нет	Нет
Diltiazem CD	180–360 мг	L (K)	Нет	Нет
Verapamil CD	180–360 мг ежедневно	L (K)	Нет	Нет

K, почки; L, печень.



Доклад Кокинова М.А.

NephroCare

XX Северо-Западная
нефрологическая школа РДО
28-29 мая 2021

ПРОЧИЕ АГЕНТЫ

Доклад Кокинова М.А.

XX Северо-Западная
нефрологическая школа РДО
28-29 мая 2021



Фармакокинетика некоторых других антигипертензивных препаратов на диализе.

Доклад Кокинова М.А.

NephroCare

Класс и препарат	Обычная дозировка	Путь экскреции	Удаление диализом, %	Супплементарная (добавочная) доза при диализе, мг
Clonidine	0.1–0.3 мг дважды/трижды в день	К (L)	5	Нет
Hydralazine	25–50 мг трижды/дважды в день	L	25-40	Нет

К, почки; L, печень.

Доклад Кокинова М.А.

XX Северо-Западная

нефрологическая школа РДО

28-29 мая 2021



Фармакокинетика отдельных ААБ на диализе.

NephroCare

Класс и препарат	Обычная дозировка	Путь экскреции	Удаление диализом, %	Супплементарная (добавочная) доза при диализе, мг
Doxazosin	1–16 мг ежедневно	L	Нет	Нет
Prazosin	1–15 мг дважды в день	L	Нет	Нет
Terazosin	1–20 мг ежедневно	L	Нет	Нет

L, печень.

Доклад Кокинова М.А.
XX Северо-Западная
нефрологическая школа РДО
28-29 мая 2021



Доклад Кокинова М.А.

NephroCare

XX Северо-Западная
нефрологическая школа РДО
28-29 мая 2021

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Доклад Кокинова М.А.

XX Северо-Западная
нефрологическая школа РДО
28-29 мая 2021



Красная или синяя?

Доклад Кокинова М.А.

NephroCare



- У диализных пациентов отсутствуют доказанные преимущества назначения одного класса антигипертензивных препаратов перед другим.
- Выбор подходящего гипотензивного режима должен быть индивидуализирован на основе эффективности снижения АД конкретным препаратом, АД-независимых кардиопротективных свойств, интра- и междиализной фармакокинетики (диализабельности), переносимости и побочных эффектов, равно как и коморбидности каждого пациента.
- Применение бета-адреноблокаторов настоятельно рекомендовано ввиду доказанной у этих агентов наиболее выраженной кардиопротекции, включающей их благотворное влияние на ГЛЖ и жёсткость артерий.



Fresenius Medical Care

Pharmacotherapy of Hypertension in Chronic Dialysis Patients

Panagiotis I. Georgianos and Rajiv Agarwal

Clin J Am Soc Nephrol 11: 2062–2075, November, 2016



Красная или синяя?

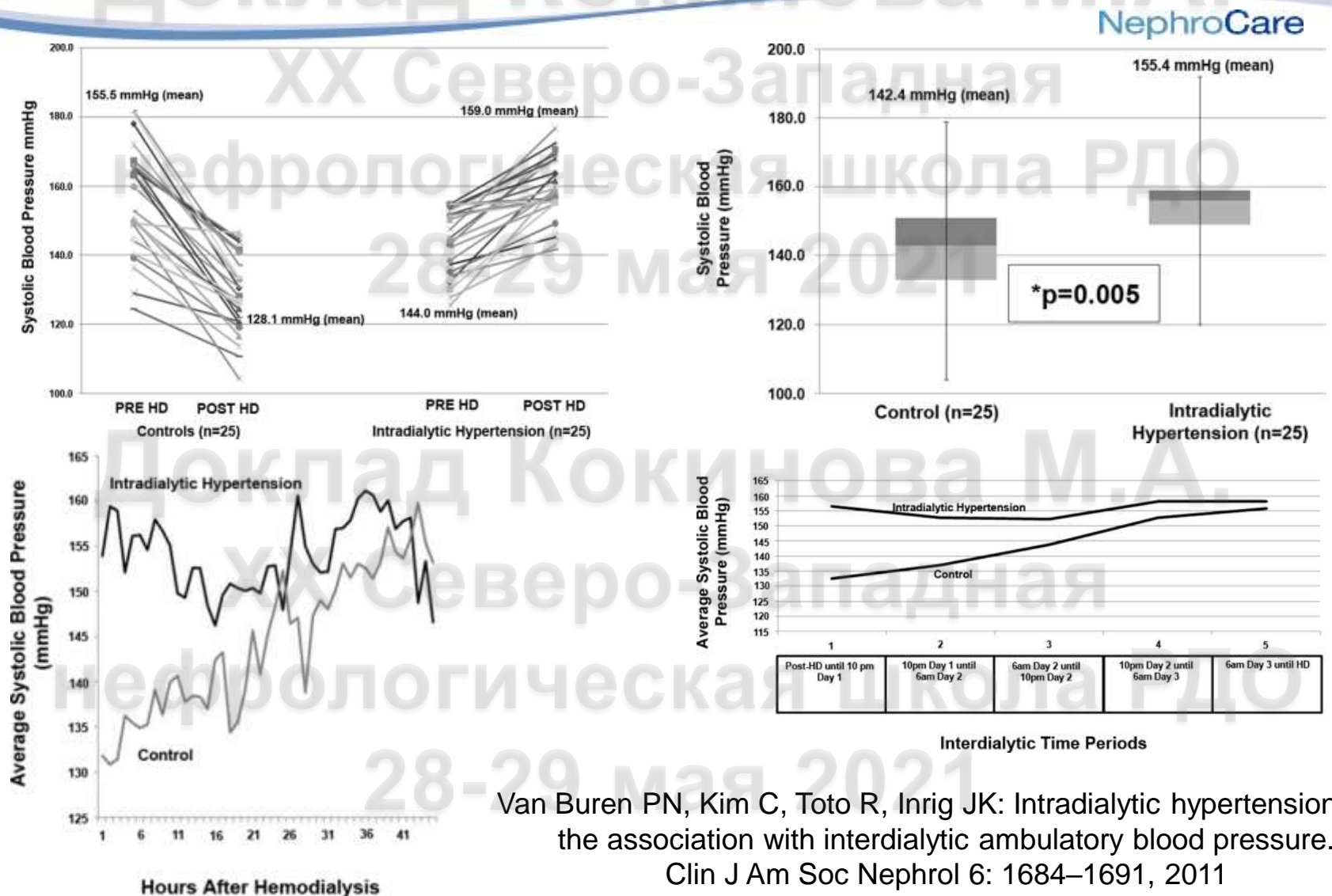
NephroCare

- В условиях дефицита РКИ, сравнивающих эффективность разных классов антигипертензивных препаратов у больных со специфической коморбидностью или терминальной органной дисфункцией, любое доказанное показание к назначению конкретного класса лекарств в общей популяции (напр., **бета-блокаторов** в постинфарктном периоде) должно быть распространено на диализных пациентов до того, как станет доступной твёрдая доказательная база в этой специфической популяции.
- Дигидропиридиновые БКК** могут применяться как средства **второй линии** комбинированной терапии, когда АД остаётся неконтролируемым, несмотря на *нефармакологические* меры и *бета-адреноблокаду*. Преимуществом обладают препараты с *продлённым действием*.
- иАПФ и БРА** могут служить **выбором третьего уровня**.
- АМКР** могут обеспечить дополнительную сердечно-сосудистую протекцию без избыточного риска серьёзной *гиперкалиемии*. Безопасность и эффективность **АМКР** у диализных пациентов изучаются в продолжающихся исследованиях; между тем, их широкое использование *не может быть рекомендовано*.
- Использование других классов препаратов, такие как **агонисты центрального действия**, **прямые вазодилататоры** и **альфа-адреноблокаторы**, часто ассоциировано с серьёзными побочными эффектами - их применение должно быть ограничено пациентами с трудноуправляемой АГ.

Pharmacotherapy of Hypertension in Chronic Dialysis Patients
Panagiotis I. Georgianos and Rajiv Agarwal
Clin J Am Soc Nephrol 11: 2062–2075, November, 2016



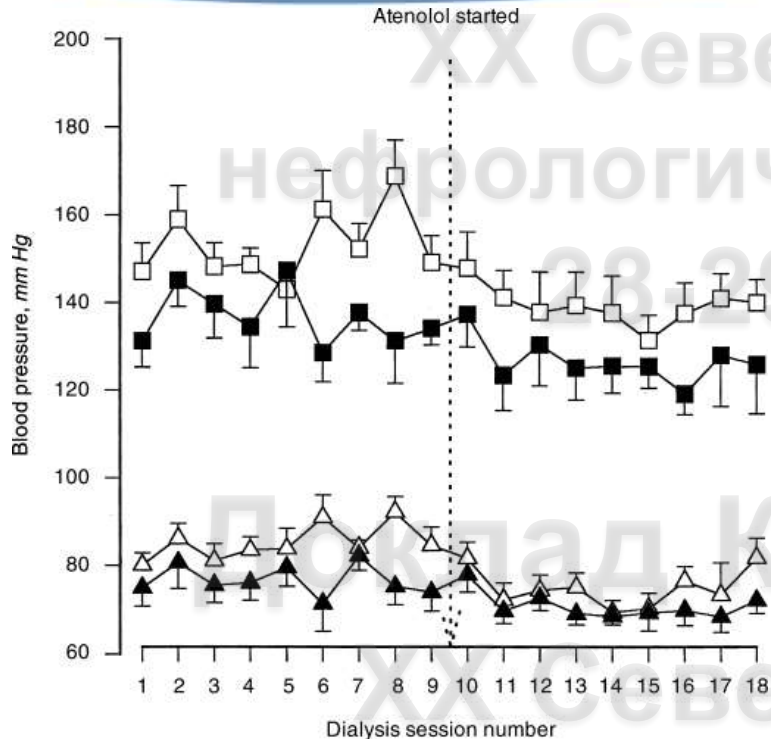
Интрадиализная гипертензия и её связь с междиализным амбулаторным АД.



Van Buren PN, Kim C, Toto R, Inrig JK: Intradialytic hypertension and the association with interdialytic ambulatory blood pressure. Clin J Am Soc Nephrol 6: 1684–1691, 2011

Влияние ателолола на артериальное давление, зарегистрированное в отделении гемодиализа и в междиализном периоде.

NephroCare



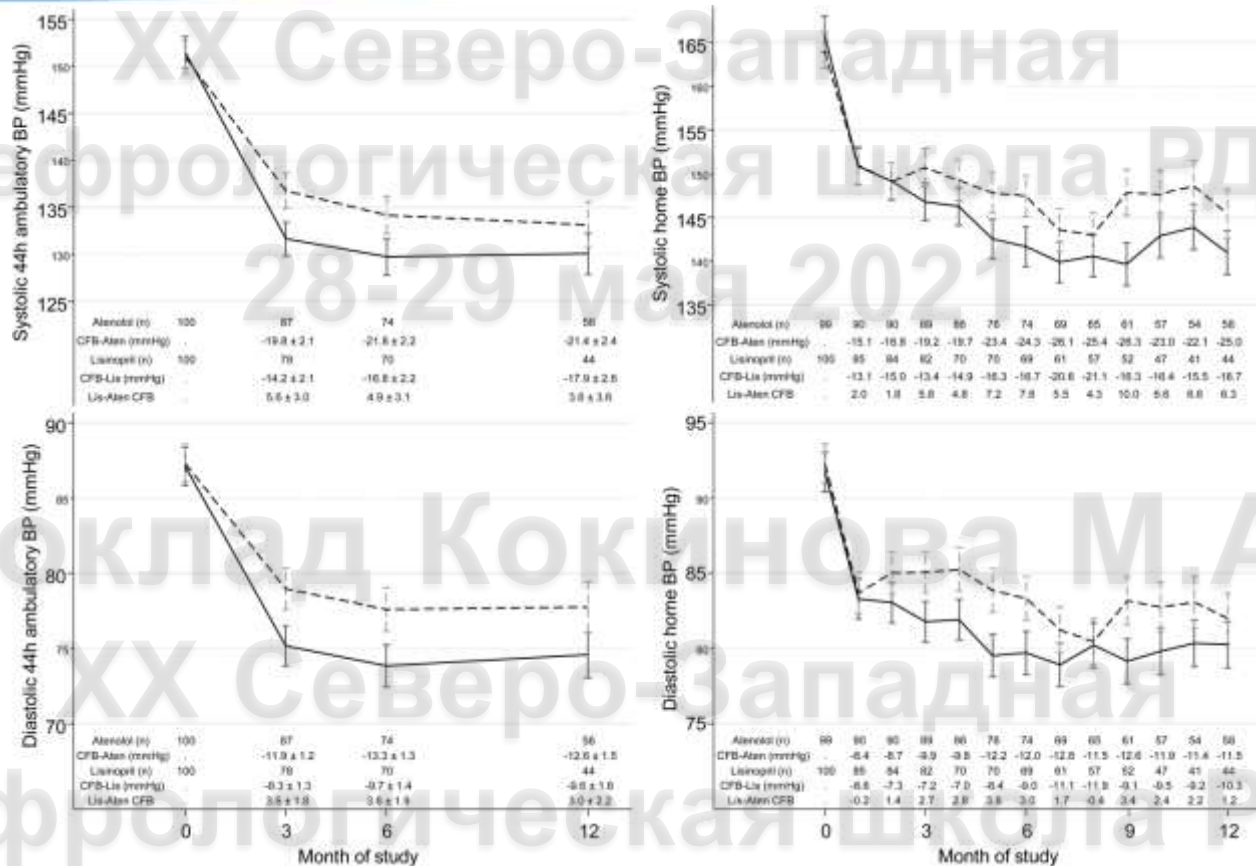
Agarwal R: Supervised atenolol therapy in the management of hemodialysis hypertension. *Kidney Int* 55: 1528–1535, 1999

	Baseline			Atenolol		
	Systolic BP	Diastolic BP	Heart Rate	Systolic BP	Diastolic BP	Heart Rate
Average ABP	144 ± 14	80 ± 7	85 ± 11	127 ± 13	69 ± 10	70 ± 11
Average BP load	71 ± 25	30 ± 24		35 ± 26	12 ± 19	
Daytime ABP	146 ± 13	83 ± 8	87 ± 11	127 ± 13	70 ± 11	69 ± 11
Daytime BP load	65 ± 30	26 ± 26		26 ± 27	11 ± 17	
Night ABP	146 ± 16	77 ± 8	83 ± 11	128 ± 16	66 ± 10	71 ± 12
Night BP load	84 ± 22	38 ± 29		62 ± 33	17 ± 27	

All data are means and standard deviation. All atenolol data are significantly different from baseline ($P < 0.05$) except nocturnal BP load.

HDPAL (атенолол vs лизиноприл): АД в междиализном периоде – исходное и в процессе терапии.

NephroCare



Agarwal R, Sinha AD, Pappas MK, Abraham TN, Tegegne GG: Hypertension in hemodialysis patients treated with atenolol or lisinopril: A randomized controlled trial.

Nephrol Dial Transplant 29: 672–681, 2014

Bedtime ingestion of hypertension medications reduces the risk of new-onset type 2 diabetes: a randomised controlled trial.

NephroCare

- [Hermida RC](#)¹, [Ayala DE](#)², [Mojón A](#)², [Fernández JR](#)².
- [Author information](#)
- ¹Bioengineering and Chronobiology Laboratories, E.I. Telecomunicación, University of Vigo, Campus Universitario, Vigo, Pontevedra, 36310, Spain. rhermida@uvigo.es.
- ²Bioengineering and Chronobiology Laboratories, E.I. Telecomunicación, University of Vigo, Campus Universitario, Vigo, Pontevedra, 36310, Spain.
- Abstract
- AIMS/HYPOTHESIS:
- We investigated whether therapy with the entire daily dose of ≥ 1 hypertension medications at bedtime exerts greater reduction in the risk of new-onset diabetes than therapy with all medications upon awakening.
- METHODS:
- We conducted a prospective, randomised, open-label, blinded endpoint trial of 2,012 hypertensive patients without diabetes, 976 men and 1,036 women, 52.7 ± 13.6 years of age. Patients were randomised, using a computer-generated allocation table, to ingest all their prescribed hypertension medications upon awakening or the entire daily dose of ≥ 1 of them at bedtime. Investigators blinded to the hypertension treatment scheme of the patients assessed the development of new-onset diabetes.
- RESULTS:
- During a 5.9-year median follow-up, 171 participants developed type 2 diabetes. Patients of the bedtime, compared with the morning-treatment group, showed: (1) significantly lower asleep BP mean, greater sleep-time relative BP decline and attenuated prevalence of non-dipping at the final evaluation (32% vs 52%, $p < 0.001$); and (2) significantly lower HR of new-onset diabetes after adjustment for the significant influential characteristics of fasting glucose, waist circumference, asleep systolic BP mean, dipping classification and chronic kidney disease (CKD) (unadjusted HR 0.41 [95% CI 0.29, 0.58]; adjusted HR 0.43 [0.31, 0.61]; event-rate 4.8% vs 12.1% with bedtime and morning treatment, respectively; $p < 0.001$). Greater benefit was observed for bedtime compared with awakening treatment with angiotensin receptor blockers (ARBs) (HR 0.39 [0.22, 0.69]; $p < 0.001$), ACE inhibitors (0.31 [0.12, 0.79], $p = 0.015$) and β -blockers (0.35 [0.14, 0.85], $p = 0.021$).
- **CONCLUSIONS/INTERPRETATION:**
- **In hypertensive patients without diabetes, ingestion of ≥ 1 BP-lowering medications at bedtime, mainly those modulating or blocking the effects of angiotensin II, compared with ingestion of all such medications upon awakening, results in improved ambulatory BP (ABP) control (significant further decrease of asleep BP) and reduced risk of new-onset diabetes.**

А может ну их – все эти таблетки?

Future vaccine may help lower blood pressure long-term

American Heart Association Rapid Access Journal Report.

NephroCare

- «В будущем вакцинация поможет снижать АД на срок до 6-ти месяцев. Об этом свидетельствуют результаты нового исследования». Такую информацию опубликовал журнал Американской Кардиологической Ассоциации «*Hypertension*».
- Экспериментальное исследование, проведённое на крысах, может, в конечном итоге, обеспечить новым альтернативным методом лечения повышенного АД у людей. При этом отпадёт необходимость в ежедневном приёме таблеток.
- “Возможность вакцинации от гипертензии представляет собой инновационный метод, который может стать весьма эффективным в преодолении некомплаентности (несоблюдении предписаного лечения) – одной из главных проблем у гипертоников», - говорит соавтор исследования, профессор Университета г. Осака Хиронори Накагами.
- Исследователи разработали ДНК-вакцину, мишенью для которой является АТ-II – гормон, спазмирующий сосуды. Это сужение приводит к повышению АД и усиленной работе сердца.
- В процессе исследования учёные трижды с двухнедельным интервалом иммунизировали крыс с артериальной гипертензией, используя методику безыгольных инъекций. Вакцина не только снижала АД на шестимесячный срок, но и уменьшала тканевое повреждение сердца и сосудов, вызываемое гипертензией. Не были зарегистрированы и признаки повреждения других органов – таких, как почки и печень.
- ДНК-вакцина действует подобно иАПФ, которые помогают сосудам расслабиться, что, в свою очередь, снижает АД. Были опробованы и другие типы вакцин от гипертензии (в частности – на пептидной основе), но они не обладали долгосрочным действием, а некоторые из них имели нежелательные побочные эффекты.
- Первейшей задачей антигипертензивной вакцины является достижение эффективного контроля АД путём преодоления проблемы ненадлежащего режима приёма препаратов (drug compliance). Вдобавок, в развивающихся государствах таких регионов, как Африка и Южная Азия, антигипертензивные препараты (например – БРА) весьма дороги. «ДНК-вакцина может стать более дешёвым и эффективным методом лечения в этих странах», - говорят учёные.
- “Дальнейшее исследования на платформе этой ДНК-вакцины, включающие увеличение продолжительности антигипертензивного эффекта, могут, наконец, стать новой терапевтической опцией в лечении пациентов с гипертонией”, - говорит Накагами.
- Эта технология также может быть применена для создания других вакцин.
- Co-authors are Hiroshi Koriyama M.D., Ph.D; Futoshi Nakagami; M.D., Ph.D; Mariana Kiomy Osako, Ph.D; Mariko Kyutoku, Ph.D; Munehisa Shimamura M.D.; Ph.D; Hitomi Kurinami M.D., Ph.D; Tomohiro Katsuya M.D., Ph.D; Hiromi Rakugi M.D., Ph.D; and Ryuichi Morishita M.D., Ph.D. Author disclosures are on the manuscript.



**Спасибо за внимание
и добро пожаловать в Саранск!**

Доклад Кокинова М.А.

NephroCare



Fresenius Medical Care