

Бета-адреноблокаторы и хроническая болезнь почек: литературный обзор

© Башмаков Ю. Э., Федосеев А. Н., Денисова В. Е.

ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи
и медицинских технологий ФМБА», Москва, Российская Федерация

Аннотация. Хроническая болезнь почек (ХБП) и заболевания сердечно-сосудистой системы (ССЗ) широко распространены во всём мире и тесно связаны между собой. Симпатическая гиперактивность, характерная для ХБП, повышает сердечно-сосудистый риск и ускоряет прогрессирование почечного заболевания путём активации бета-адренорецепторов. Блокаторы бета-адренорецепторов, играющие важную роль в предотвращении негативных эффектов повышенной симпатической активности на почки и сердечно-сосудистую систему, способны замедлять прогресс почечного заболевания и доказали свою эффективность в снижении общей и сердечно-сосудистой смертности и лечении ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, артериальной гипертензии и аритмий у больных с ХБП. Несмотря на это, бета-адреноблокаторы всё ещё недостаточно часто используются у больных ХБП, особенно на её поздних стадиях, включая терминальную. Хотя чётких рекомендаций выбора какого-либо конкретного бета-адреноблокатора у пациентов с почечной патологией в настоящее время не существует, при их назначении следует учитывать такие факторы, как стадию ХБП, наличие сахарного диабета или сниженной инсулиночувствительности, а также их фармакодинамические (кардиоселективность, α_1 -адреноблокирующие и сосудорасширяющие эффекты) и фармакокинетические (метаболизм, пути выведения из организма, степень связывания с белками плазмы и диализируемость) свойства. Так как в настоящее время бета-адреноблокаторы наряду с ингибиторами АПФ, антагонистами AT_1 -рецепторов и ингибиторами SGLT2 остаются незаменимыми препаратами в терапии сердечно-сосудистых заболеваний с доказанными нефропротективными эффектами, их более широкое использование у пациентов с ХБП должно способствовать дальнейшему снижению сердечно-сосудистой смертности и инцидентности заместительной почечной терапии.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек; терминальная стадия хронической болезни почек; сердечно-сосудистый риск; симпатическая нервная система; бета-адреноблокаторы; кардиоселективность; блокада альфа1-рецепторов

Для цитирования: Башмаков Ю. Э., Федосеев А. Н., Денисова В. Е. Бета-адреноблокаторы и хроническая болезнь почек: литературный обзор. *Качественная клиническая практика*. 2023;(4):58–77. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-4-68-77>

Поступила: 30.11.2023. **В доработанном виде:** 09.12.2023. **Принята к печати:** 17.12.2023. **Опубликована:** 30.12.2023

Beta-blockers and chronic kidney disease: a literature review

© Iouri E. Bachmakov, Anatoly N. Fedoseev, Viktoria E. Denisova

Federal Scientific and Clinical Center of Specialized Types of Medical Care

and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russian Federation

Abstract. Chronic kidney disease (CKD) and cardiovascular diseases are widespread throughout the world and are closely related to each other. Sympathetic hyperactivity, characteristic of CKD, increases cardiovascular risk and accelerates the progression of kidney disease by activating beta-adrenergic receptors. Beta-blockers play an important role in preventing the negative effects of increased activity of the sympathetic nervous system on the cardiovascular system and kidneys, can slow the progression of renal disease, and have proven effective in reducing overall and cardiovascular mortality and treatment of coronary heart disease, heart failure, arterial hypertension, and arrhythmias in patients with CKD. Despite this, beta-blockers are still underused in patients with CKD, especially in its later stages, including ESRD. Although there are currently no clear recommendations for the choice of any specific beta blocker in CKD, factors such as the CKD stage, presence of diabetes mellitus or reduced insulin sensitivity, and pharmacodynamics (cardioselectivity, α_1 -blocking- and vasodilating properties) and pharmacokinetic properties (metabolism, routes of elimination from the body, degree of binding to plasma proteins and dializability) should be considered. At present, along with ACE inhibitors, AT_1 -receptor antagonists, and SGLT2 inhibitors, beta-blockers remain indispensable drugs for treating cardiovascular diseases with proven positive effects on the progression of kidney failure in patients with CKD. Their broader use in this population is expected to further reduce cardiovascular mortality and delay the initiation of renal replacement therapy.

Keywords: chronic kidney disease; end stage renal disease; cardiovascular risk; sympathetic nervous system; beta-blockers; cardioselectivity; alfa1- blocking effects

For citation: Bachmakov IE, Fedoseev AN, Denisova VE. Beta-blockers and chronic kidney disease: a literature review. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2023;(4):58–77. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-4-58-77>

Received: 30.11.2023. **Revision received:** 09.12.2023. **Accepted:** 17.12.2023. **Published:** 30.12.2023

Хроническая болезнь почек и сердечно-сосудистые заболевания / *Chronic kidney disease and cardiovascular diseases*

Хроническая болезнь почек (ХБП) характеризуется низкой скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) и/или патологической протеинурией и ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), включая ишемическую болезнь сердца (ИБС), сердечную недостаточность (СН), острое нарушение мозгового кровообращения (инсульт), заболевания периферических артерий, аритмии и венозный тромбоз, которые являются ведущими причинами смертности у больных с почечными заболеваниями.

Так, например, данные Американской базы данных пациентов с ХБП (*англ.* US Renal Data System) показали повышенную превалентность ССЗ у пациентов с ХБП по сравнению с больными без почечной патологии: на ХБП 4–5 стадиях 75,3%, на 3-ей стадии — 66,6%, на 1–2-ой стадиях — 63,4% и 37,5% у больных без ХБП [1].

Связь ХБП с развитием ССЗ определяется общими факторами риска, как например, сахарным диабетом (СД) и артериальной гипертонией (АГ), а также нарушениями минерального обмена и метаболизма кости, системным воспалением, анемией, гиперволемией и повышенным уровнем уремических токсинов.

Сопутствующей ХБП страдают примерно половина пациентов с СН, причём снижение почечной функции у таких пациентов сопряжено с ухудшением СН и повышением общей и сердечно-сосудистой смертности [2].

Ещё более выражена связь сердечно-сосудистой патологии с заболеваемостью и смертностью у больных терминальной ХБП. Так, у пациентов, находящихся на диализе 25% госпитализаций и 50% смертей обусловлены ССЗ, причём смертность от них в этой популяции в 10–20 раз превышает показатели сердечно-сосудистой смертности у населения в целом [3], а СН, наблюдаемая у почти половины из них (до 44%) и примерно в половине случаев связанная со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ), дополнительно ухудшает их клинический прогноз [2].

Хроническая болезнь почек и симпатическая нервная система / *Chronic kidney disease and sympathetic nervous system*

ХБП связана с повышенной активностью симпатической нервной системы (СНС) и уровнем норадреналина крови, которые играют важную роль

в патогенезе АГ, гипертрофии левого желудочка [4], прогрессировании почечной дисфункции и способствуют повышенному риску сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в этой популяции, например, у диализных пациентов, причём уровень симпатической активности является независимым предиктором как общей, так и сердечно-сосудистой смертности [3, 5, 6].

Повышенная активность СНС при ХБП способствует высвобождению норадреналина из пресинаптических симпатических нейронов и адреналина из мозгового вещества надпочечников, которые в свою очередь, стимулируют как α_1 -адренорецепторы в гладких мышцах периферических сосудов, в том числе в почечных гломерулярных артериолах, вызывая вазоконстрикцию с увеличением периферического сосудистого сопротивления, так и β_1 -адренорецепторы юкстагломерулярного аппарата, способствуя высвобождению ренина и активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и, в конечном итоге, также приводя к повышенной реабсорбции натрия и воды в почечных канальцах [5].

Доказательства повышенной активности СНС при болезнях почек были получены методом микронейрографии икроножного нерва у больных на всех стадиях ХБП, включая терминальную, а роль почечных изменений в повышении активности СНС подтверждается нормализацией симпатической активности после двусторонней нефрэктомии у больных на гемодиализе и реципиентов почечных аллотрансплантатов [3, 7].

В свою очередь, значение повышенного тонуса СНС в прогрессировании нефропатий было продемонстрировано на примере симпатолитика центрального действия моксонидина. Так, моксонидин замедлял развитие нефросклероза у субтотально нефрэктомированных крыс [8], вне зависимости от воздействия на артериальное давление снижал альбуминурию у пациентов с СД 1 типа [9] и, снижая протеинурию, замедлял ухудшение почечной функции у пациентов с АГ на поздних стадиях ХБП [10].

Хроническая болезнь почек и бета-адреноблокаторы / *Chronic kidney disease and beta-blockers*

Бета-адреноблокаторы, использующиеся на протяжении десятилетий в терапии ССЗ наряду с ингибиторами АПФ, доказали свою эффективность у пациентов как с нормальной, так и нарушенной почечной функцией на всех стадиях ХБП в лечении СН со сниженной фракцией выброса (СНснФВ), снижая

показатели как общей и сердечно-сосудистой смертности, так и скорость прогрессирования сердечной недостаточности, лечении АГ и аритмий, а также при вторичной профилактике после инфаркта миокарда [2–4, 11–14].

Убедительные доказательства положительных эффектов бета-адреноблокаторов на общую и сердечно-сосудистую смертность, а также на риск госпитализаций, обусловленных сердечно-сосудистыми осложнениями и декомпенсацией сердечной недостаточности были получены у пациентов с СН как на додиализных стадиях ХБП [4], так на её терминальной стадии, например, у пациентов с дилатационной кардиомиопатией, у которых терапия бета-адреноблокатором карведилолом была ассоциирована с почти двухкратным снижением смертности [11].

Эффективность бета-адреноблокаторов у пациентов со СКФ ≤ 60 мл/мин и СНснФВ была продемонстрирована *Badve SV с соавт.*, которые, используя результаты плацебо-контролируемых клинических исследований, установили, что лечение бета-адреноблокаторами существенно снижает риск общей и сердечно-сосудистой смертности (на 28 и 34%, соответственно), хотя и вызывает существенное увеличение риска брадикардии и гипотензии в этой группе больных [15].

Другое ретроспективное исследование пациентов СКФ < 60 мл/мин и СНснФВ, получавших бета-адреноблокаторы, проведённое *Chang TI с соавт.*, подтвердило их положительный эффект на комбинированный риск общей смертности и госпитализаций по причине декомпенсации СН, хотя снижение общей смертности в исследуемой группе пациентов и не достигло статистически значимого уровня [16].

Положительный эффект бета-адреноблокаторов на показатели смертности у пациентов старше 65 лет со сниженной функцией почек, перенёвших инфаркт миокарда, был также продемонстрирован *Shlipak MG с соавт.*, причём сила этого эффекта была наиболее выражена в группе с концентрацией креатинина крови $> 2,0$ мг/дл [17].

Однако, несмотря на солидную доказательную базу, наличие повышенного симпатического тонуса и высокой превалентности таких сопутствующих ССЗ как АГ, аритмий, ИБС и СН, бета-адреноблокаторы относительно редко используются у больных на поздних стадиях ХБП, включая терминальную [3, 5, 11, 18].

Так, в настоящее время, по разным данным, только от 20 до 50% этой категории пациентов получают бета-адреноблокаторы [3, 5]. Можно предполо-

жить, что причинами такого осторожного подхода являются опасения неблагоприятного воздействия бета-адреноблокаторов на почечную гемодинамику, например, вследствие взаимодействия с РААС возможна кумуляция некоторых из них в организме при снижении почечной функции или повышенный риск ухудшения гликемического контроля у пациентов с СД, часто присутствующим у этой категории больных [5].

Механизм действия, фармакокинетические свойства и эффекты бета-адреноблокаторов / Mechanism of action, pharmacokinetic properties and effects of beta-blockers

Бета-адреноблокаторы препятствуют адренергической стимуляции β -адренорецепторов, которые подразделяются на β_1 -адренорецепторы, обнаруживаемые в основном в сердце, юкстгломерулярном аппарате почек и жировой ткани и ответственные за повышение частоты сердечных сокращений и сократительной способности сердца, выработку ренина и липолиз, и β_2 -адренорецепторы, присущие скелетной мускулатуре, гладкой мускулатуре сосудов, дыхательных путей, мочевого и желудочно-кишечного тракта, и, помимо усиления ино- и хронотропного эффектов, обладающими бронхо- и вазодилатирующими свойствами, усиливающими печёночный и скелетно-мышечный гликогенолиз, печёночный глюконеогенез и секрецию инсулина и глюкагона. При этом бета-адреноблокаторы отличаются друг от друга в степени селективности по отношению к β_1 -адренорецепторам.

Например, результаты воздействия на β_2 -адренорецепторы таких β_1 -селективных бета-адреноблокаторов, как, например, бисопролол, атенолол, метопролол, небиволол незначительны. В отличие от них, некоторые бета-адреноблокаторы (например, пропранолол и более поздние препараты, такие как карведилол), не демонстрируют клинически значимой β_1 -селективности, т.е. выраженность эффектов их взаимодействия с обоими типами β -адренорецепторов (β_1 и β_2) примерно одинакова [19].

Существуют бета-адреноблокаторы (например, целипролол, пиндолол), которые вызывают даже некоторую активацию β_1 -адренорецепторов (так называемую внутреннюю симпатомиметическую активность или ISA), которая противодействует негативной ино- и хронотропии и ослабляет вызванную β -блокадой рефлекторную периферическую вазоконстрикцию, при этом не ослабляя их позитивных эффектов на клинический прогноз у пациентов с ИБС или СН [19].

К бета-адреноблокаторам, обладающим вазодилаторными свойствами, относятся β_1 -неселективный бета-адреноблокатор карведилол, блокирующий α_1 -адренорецепторы, и β_1 -селективный бета-адреноблокатор небиволол, стимулирующий высвобождение оксида азота (NO) путём стимуляции β_3 -адренорецепторов. Вазодилатация, в свою очередь, ослабляет негативный хронотропный эффект, обусловленный β_1 -адреноблокадой, усиливая при этом почечный кровоток и натрийурез [5, 19].

Некардиоселективный карведилол обладает нефропротективными эффектами, благодаря его антиоксидантным свойствам и способности блокировать α_1 -адренорецепторы в сосудах почки. Благодаря своим антиоксидантным свойствам карведилол защищает компоненты клеточной мембраны от повреждения свободными кислородными радикалами, присутствующими в организме при ХБП в больших количествах, тем самым препятствуя развитию микроальбуминурии, известной своей ассоциацией с повышенным сердечно-сосудистым риском у пациентов с ХБП, АГ и СД [5, 13].

Карведилол, препятствуя стимуляции α_1 -адренорецепторов почечных сосудов катехоламинами, противодействует возникновению и развитию альбуминурии и снижению почечного кровотока, тем самым играя важную роль в предотвращении развития интерстициального фиброза и гломерулярного повреждения, что было убедительно продемонстрировано как в экспериментах на животных, так и у пациентов с АГ, СН и ХБП, включая диабетическую нефропатию и хроническую трансплантационную нефропатию [5, 14, 20–27].

Нужно отметить, что применение бета-адреноблокаторов без вазодилаторных свойств, например, метопролола или атенолола и особенно β_1 -неселективного пропранолола может при определённых условиях снижать почечный кровоток и СКФ у пациентов со сниженной функцией почек, так как эти препараты, в отличие от карведилола, не препятствуют повышенной стимуляции почечных сосудистых α -адренорецепторов, вызываемой снижением артериального давления и повышением уровня норадреналина в организме и ведущей к повышению уровня ренина и повышению системного и почечного сосудистого тонуса [5], хотя определённый нефропротективный эффект присущ и бета-адреноблокаторам, не обладающим α_1 -блокирующими свойствами, например, метопрололу. Однако в целом бета-адреноблокаторы уступают ингибиторам АПФ в способности замедлять прогрессию ХБП, хотя и превосходят в этом антагонисты кальция, как это было показано

на примере сравнения метопролола и амлодипина у больных с АГ [28–30].

Кроме того, было показано, что применение β_1 -неселективных бета-адреноблокаторов без вазодилаторных свойств, в сравнении с β_1 -селективными, ассоциировано с повышением относительного риска развития гиперкалиемии у пациентов на поздних стадиях ХБП, особенно после физической нагрузки, во время терапии блокаторами минералокортикоидных рецепторов, при выраженном метаболическом ацидозе или тубулоинтерстициальной нефропатии, в то время как блокада α_1 -рецепторов, например, карведилолом, напротив, противодействует повышению уровня калия в организме [31–33].

Несмотря на повышенный риск брадикардии у пациентов с ХБП и различия фармакокинетических свойств бета-адреноблокаторов, чётких рекомендаций выбора какого-либо конкретного препарата этого класса у пациентов с ХБП, в том числе на её поздних стадиях, в настоящее время не существует.

Представители бета-адреноблокаторов с преимущественным (карведилол, метопролол) или даже умеренным (бисопролол; до 50%) печёночным метаболизмом обычно не требуют коррекции дозы при почечной недостаточности.

Так как, например, почечный клиренс карведилола незначителен, снижение почечной функции не оказывает существенного влияния ни на его концентрацию в крови, ни на его кумуляцию в организме [34]. Более того, так как карведилол на 96% связан с белком плазмы и не в состоянии проникать через диализную мембрану в клинически значимых количествах [35, 36], процедура гемодиализа также не влияет на его основные фармакокинетические показатели, включая максимальную концентрацию в крови (C_{max}), время достижения C_{max} (t_{max}) и площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) [37].

С другой стороны, применение атенолола, выводящегося из организма преимущественно почечным путём, достаточно безопасно при всех степенях почечной недостаточности при условии снижения его суточной дозы [38], включая диализных пациентов, у которых его применение ограничивается постдиализным приёмом по причине его высокой диализируемости [13].

β_1 -селективные бета-адреноблокаторы и хроническая болезнь почек / β_1 -selective beta-blockers and chronic kidney disease

Атенолол, бисопролол, метопролол. Применение β_1 -селективных бета-адреноблокаторов у пациентов

с АГ, гипертензивной и диабетической нефропатией, ХБП всех стадий, включая терминальную, а также у больных после трансплантации почки хорошо описано на примере атенолола и метопролола.

Атенолол и метопролол, эффективно снижая артериальное давление у пациентов с ХБП, не оказывают существенного влияния на почечный кровоток и СКФ, что на примере атенолола было показано у пациентов после трансплантации почки. Оба препарата являются первыми бета-адреноблокаторами, продемонстрировавшими способность замедлять скорость снижения почечной функции у пациентов с диабетической нефропатией, причём у пациентов с этой почечной патологией атенолол также показал способность замедлять прогрессирование микроальбуминурии. Интересно отметить, что, в то время как атенолол повышает тонус почечных сосудов, у пациентов с почечной недостаточностью, принимавших метопролол, описано его снижение [39–45].

Однако, как упомянуто выше, у пациентов с ХБП метопролол и атенолол уступают ингибиторам АПФ в эффективности замедления прогресса почечного заболевания, оцениваемого по выраженности альбуминурии и скорости снижения СКФ. В то же время, например, метопролол снижает риск развития терминальной ХБП и общую смертность значительно сильнее, чем антагонист кальция амлодипин [28–30, 46].

Хотя атенолол выводится из организма в основном путём почечной экскреции и его концентрация в крови и период полувыведения из организма существенно возрастают при снижении почечной функции, он, по данным *Agarwal R с соавт.*, не только не уступал практически полностью метаболизирующемуся в печени метопрололу в отношении рисков госпитализаций вызванных симптоматической брадикардией и артериальной гипотензией, но даже превосходил его в показателях общей смертности у пожилых пациентов со сниженной функцией почек [13].

Позитивное влияние метопролола и бисопролола на показатели смертности и риск госпитализаций вследствие декомпенсации сердечной недостаточности у больных с ХБП было продемонстрировано по результатам *post-hoc* анализа двух больших интервенционных рандомизированных клинических исследований MERIT-HF (*англ.* Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure) [47] и CIBIS-II (*англ.* Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II) [48].

Так, по данным исследования MERIT-HF, у пациентов с СНснФВ (ФВЛЖ < 40%) и почечной недостаточностью метопролол снижал общую и сердеч-

но-сосудистую смертность, риск госпитализаций, включая госпитализации вследствие декомпенсации СН, причём наибольший эффект наблюдался у пациентов со СКФ < 45 мл/мин, у которых общая смертность и частота госпитализаций вследствие декомпенсации сердечной недостаточности были снижены на 60% [47].

Анализ исследования CIBIS-II показал, что у пациентов с СН и ФВЛЖ < 35% бисопролол снижал риск общей смертности у пациентов с нарушенной почечной функцией, причём у пациентов с СКФ < 45 мл/мин комбинированный риск общей смертности и госпитализаций вследствие декомпенсации сердечной недостаточности был статистически достоверно снижен на 28% [48].

Бета-адреноблокаторы с вазодилаторными свойствами и хроническая болезнь почек / Beta-blockers with vasodilatory properties and chronic kidney disease

Карведилол, небиволол. Бета-адреноблокаторы с вазодилаторными свойствами карведилол и небиволол также показали себя эффективными в снижении общей и сердечно-сосудистой смертности и риска госпитализаций вследствие декомпенсации СН у пациентов с ХБП. Кроме того, в отличие от β_1 -селективных бета-адреноблокаторов атенолола и метопролола, они более выраженно снижают экскрецию белка с мочой и обладают способностью повышать инсулиночувствительность и улучшать гликемический контроль и липидный профиль крови.

Так, анализ исследований CAPRICORN (*англ.* Carvedilol Post-infarct survival Controlled evaluation) и COPERNICUS (*англ.* Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival), проведённых у пациентов с СНснФВ, показал, что при ХБП на стадиях 2–3 терапия карведилолом снижала общую и сердечно-сосудистую смертность, а также риск смертности и госпитализаций вследствие декомпенсации СН [49].

Исследование застойной сердечной недостаточности J-CHF, проведённое в Японии (*англ.* Japanese Chronic Heart Failure study), показало, что положительный эффект карведилола на увеличение ФВЛЖ сохраняется и на поздних стадиях ХБП [50].

Влияние карведилола на альбуминурию было исследовано у пациентов с АГ как с СД, так и без него. При этом было установлено, что при эквивалентном снижении артериального давления, карведилол, по сравнению с атенололом, ассоциировался со значительно более выраженным снижением альбуминурии [26, 51].

Ещё одно рандомизированное контролируемое исследование *Glycemic Effects in Diabetes Mellitus: Carvedilol-Metoprolol Comparison in Hypertensives*, проведённое на больных СД и АГ, показало, что добавление карведилола к схеме лечения, содержащей антагонист РААС, приводит не только к повышению инсулиночувствительности и улучшению гликемического контроля и липидного профиля крови, но и к снижению альбуминурии, чего не наблюдалось при добавлении к аналогичной схеме лечения β_1 -селективного бета-адреноблокатора метопролола. При этом риск возникновения микроальбуминурии в группе с низким соотношением альбумин/креатинин в моче (30 мг/г или менее) в группе карведилола был существенно ниже, чем у пациентов, получавших метопролол, несмотря на практически одинаковый антигипертензивный эффект, что указывает на то, что карведилол может быть предпочтительнее метопролола у пациентов с СД и ранними стадиями ХБП [27, 52].

Что касается небиволола, то, по данным рандомизированного контролируемого клинического исследования SENIORS (*англ. Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors with Heart Failure*), он показал себя в состоянии снижать комбинированный риск общей смертности и госпитализаций вследствие сердечно-сосудистых осложнений у пожилых людей с СН на любой стадии ХБП, хотя результаты сетевого метаанализа, проведённого *Chatterjee S с соавт.*, и не показали его существенного преимущества перед β_1 -селективным бета-адреноблокатором бисопрололом ни в отношении влияния на общую и сердечно-сосудистую смертность, ни на риск внезапной смерти, а повышенный риск брадикардии, ведущей к прекращению терапии, одинаково был характерен для обоих препаратов [53].

Терминальная стадия хронической болезни почек и бета-адреноблокаторы / End-stage chronic kidney disease and beta-blockers

Опыт применения бета-адреноблокаторов у пациентов с терминальной ХБП, находящихся на хроническом диализе, подтверждает их эффективность в снижении артериального давления, улучшении функции и размера левого желудочка и снижении уровня предсердных и мозговых натрийуретических пептидов и класса NYHA у пациентов с дилатационной кардиомиопатией, снижении рисков общей и сердечно-сосудистой смертности, внезапной сердечной смерти у пациентов с ИБС, рисков развития СН и госпитализаций вследствие её ухудшения,

ишемического инсульта и инфаркта миокарда [3, 11, 31, 55–57].

При этом, как показали исследования *Wu PH с соавт.* и *Assimon MM с соавт.*, у пациентов на хроническом гемодиализе положительное влияние кардиоселективных бета-адреноблокаторов (например, метопролола, бисопролола) на общую смертность и сердечно-сосудистый риск, включая госпитализации, обусловленные инфарктом миокарда, СН и ишемическим инсультом, значительно сильнее, чем при лечении некардиоселективными бета-адреноблокаторами (например, карведилолом, лабеталолом) [58, 59].

Важно отметить, что у диализных больных клинический эффект применения бета-адреноблокаторов зависит не только от их фармакодинамических свойств (например, кардиоселективности), но и от их способности удаляться из организма во время процедуры гемодиализа (диализируемости).

Существует мнение, что у больных на хроническом диализе кардиопротективный эффект хорошо диализируемых бета-адреноблокаторов снижен.

И действительно, ретроспективный анализ канадской когорты диализных пациентов, проведённый *Weir MA с соавт.*, показал более высокие показатели смертности у пациентов, получавших хорошо диализируемые бета-адреноблокаторы (среди прочих, атенолол и метопролол) по сравнению с пациентами, получавшими лечение так называемыми «слабодиализируемыми» бета-адреноблокаторами (бисопрололом или пропранололом) [60].

Однако противоположные результаты были получены *Wu PH с соавт.*, которые сравнили гемодиализных пациентов, начавших лечение бета-адреноблокаторами с высокой и умеренной степенями диализируемости (атенолол, метопролол или бисопролол), с пациентами, получающими лечение так слабодиализируемыми бета-адреноблокаторами (карведилол или пропранолол), и обнаружили, что первые были ассоциированы с более низкими показателями смертности и риска сердечно-сосудистых осложнений [61].

Похожие результаты, а именно преимущество бета-адреноблокаторов с высокой диализируемостью над слабодиализируемыми в отношении уменьшения рисков общей и сердечно-сосудистой смертности у диализных пациентов, были получены *Wu PL с соавт.*, *Shireman TI с соавт.*, и *Assimon MM с соавт.* [57, 58, 61].

В целом, нужно отметить, что, по данным литературы, применение кардиоселективных бета-адреноблокаторов с умеренной и высокой степенями

диализируемости (таких как, например, атенолол, бисопролол или метопролол) у пациентов на гемодиализе в настоящее время представляется более предпочтительным.

β_1 -селективные бета-адреноблокаторы и терминальная стадия хронической болезни почек / β_1 -selective beta-blockers and end-stage chronic kidney disease

Атенолол, Бисопролол, Метопролол. Интересно, что прямое сравнение атенолола с лизиноприлом у гемодиализных пациентов с АГ и гипертрофией левого желудочка, проведённое по результатам рандомизированного контролируемого клинического исследования HDPAL (*англ.* The Hypertension in Hemodialysis Patients Treated with Atenolol or Lisinopril Trial; 200 пациентов), выявило выраженное преимущество первого в отношении как антигипертензивного эффекта, так и снижения риска сердечно-сосудистых осложнений (прежде всего за счёт снижения частоты госпитализаций вследствие СН), причём преимущество атенолола было настолько выражено, что исследование было прервано по этическим соображениям [63].

В другом исследовании пациентов на хроническом диализе, проведённом *Shireman TI с соавт.*, кардиоселективные бета-адреноблокаторы атенолол и метопролол превосходили некардиоселективные бета-адреноблокаторы карведилол и лабеталол в снижении общей и сердечно-сосудистой смертности [62].

Наконец, *Assimon MM с соавт.* установили, что у пациентов на гемодиализе лечение легкодизализируемым кардиоселективным бета-адреноблокатором метопрололом было ассоциировано со снижением риска как интрадиализной гипотензии, так и общей и сердечно-сосудистой смертности по сравнению с лечением «слабодизализируемым» бета-адреноблокатором карведилолом [58].

Похожие результаты получил *Wu PH с соавт.*, сравнивая результаты двухлетнего лечения умереннодиализируемым кардиоселективным бисопрололом и слабодизализируемым некардиоселективным карведилолом, относящимися к наиболее распространённым бета-адреноблокаторам, применяемым у пациентов на гемодиализе. Авторы обнаружили, что снижение риска общей смертности и риска серьёзных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (госпитализация по поводу острого инфаркта миокарда, сердечной недостаточности или ишемического инсульта) у пациентов, принимавших бисопролол, было выражено сильнее, чем у пациен-

тов, принимавших карведилол (на 34 и 15%, соответственно) [59].

Бета-адреноблокаторы с вазодилаторными свойствами и терминальная стадия хронической болезни почек / Beta-blockers with vasodilatory properties and end-stage chronic kidney disease

Карведилол. Вышеуказанные клинические исследования свидетельствуют о меньшей эффективности карведилола в отношении снижения сердечно-сосудистых рисков по сравнению с атенололом, метопрололом и бисопрололом у диализных пациентов, что может быть объяснено как его низкой кардиоселективностью, так и более выраженной, особенно при высокой ультрафильтрации, способностью вызывать интрадиализную гипотензию, которая обусловлена ослаблением рефлекторной периферической вазоконстрикции вследствие α_1 -блокирующих свойств карведилола и его практически неизменной, по сравнению с β_1 -селективными легкодизализируемыми бета-адреноблокаторами, интрадиализной концентрацией в организме [3].

Однако, несмотря на это, карведилол остаётся эффективным антигипертензивным средством, улучшающим клинический прогноз у пациентов с ССЗ и терминальной ХБП. Так, по данным *Cice G с соавт.*, карведилол существенно улучшал ФВЛЖ и снижал класс NYHA и смертность у диализных пациентов с дилатационной кардиомиопатией [11, 56]. Наблюдение показало статистически значимое улучшение выживаемости у пациентов, получавших карведилол (смертность 51,7% в группе карведилола по сравнению с 73,2% в группе плацебо; $p < 0,01$). В группе карведилола также были отмечены более низкие показатели сердечно-сосудистой смертности (29,3% в группе карведилола против 67,9% в группе плацебо; $p < 0,0001$) и госпитализаций (34,5% в группе карведилола против 58,9% в группе плацебо; $p < 0,005$), причём риск фатальных инфарктов миокарда, фатальных инсультов и госпитализаций вследствие ухудшения сердечной недостаточности у пациентов, получавших карведилол, был также снижен по сравнению с плацебо [11].

Заключение / Conclusion

Блокаторы бета-адренорецепторов являются не только незаменимой группой препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, включая артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца, сердечную недостаточность и аритмии, у па-

циентов с хронической болезнью почек, но и обладают нефропротективными свойствами, а их применение в этой популяции способствует снижению сердечно-сосудистой смертности и продлевает время до начала заместительной почечной терапии. Выбор бета-адреноблокатора у пациентов с хронической болезнью почек должен учитывать такие факторы, как стадию почечного заболевания, наличие сахарного диабета или инсулинорезистентности, сопутствующую терапию, так и фармакологические особенности препарата.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

Финансирование. Данное исследование было инициативным и не имело дополнительных источников финансирования.

Financing. This study was an initiative and did not have additional sources of funding.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов в связи с данной публикацией.

Conflict of interests. Authors declared about absence of the potential conflict of interests with the mentioned publication.

Участие авторов. Башмаков Ю. Э. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста, финальное утверждение рукописи; Федосеев А. Н. — концепция и дизайн исследования, редактирование, финальное утверждение рукописи; Денисова В. Е. — сбор и обработка материала, финальное утверждение рукописи.

Participation of authors. Bachmakov IE — study concept and design, collection and processing of material, writing the text, approval of the final version of the article; Fedoseev AN — study concept and design, editing, approval of the final version of the article; Denisova VE — collection and processing of material, approval of the final version of the article.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Башмаков Юрий Эдуардович

Автор, ответственный за переписку

e-mail: iouri.bachmakov@googlemail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-0039-6401>

к. м. н., старший преподаватель кафедры внутренних болезней академии постдипломного образования ФГБУ «ФНКЦ ФМБА России», Москва, Российская Федерация

Федосеев Анатолий Николаевич

SPIN code: 4762-7260

д. м. н., профессор кафедры внутренних болезней академии постдипломного образования ФГБУ «ФНКЦ ФМБА России», Москва, Российская Федерация, отделение гемодиализа с лабораторией хирургических методов лечения

Денисова Виктория Евгеньевна

аспирант кафедры внутренних болезней академии постдипломного образования ФГБУ «ФНКЦ ФМБА России», Москва, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Iouri E. Bachmakov

Corresponding author

e-mail: iouri.bachmakov@googlemail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-0039-6401>

PhD, Cand. Sci. Med., Lecturer at the Department of Internal Medicine, Academy of Postgraduate Education, Federal Scientific and Clinical Center of Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russian Federation

Anatoly N. Fedoseev

SPIN code: 4762-7260

Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor at the Department of Internal Medicine, Academy of Postgraduate Education, Federal Scientific and Clinical Center of Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency, department of hemodialysis with laboratory of surgical treatment methods, Moscow, Russian Federation

Viktoria E. Denisova

MD, PhD candidate at the Department of Internal Medicine, Academy of Postgraduate Education, Federal Scientific and Clinical Center of Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russian Federation

Список литературы / References

1. Johansen KL, Chertow GM, Foley RN, et al. US Renal Data System 2020 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United

States. *Am J Kidney Dis.* 2021 Apr;77(4 Suppl 1):A7-A8. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.01.002.

2. Banerjee D, Rosano G, Herzog CA. Management of Heart Failure Patient with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021 Jul;16(7):1131-1139. doi: 10.2215/CJN.14180920. Epub 2021 Jan 25.
3. Hundemer GL, Sood MM, Canney M. β -blockers in hemodialysis: simple questions, complicated answers. *Clin Kidney J*. 2020 Dec 22;14(3):731-734. doi:10.1093/ckj/sfaa249.
4. Segall L, Nistor I, Covic A. Heart failure in patients with chronic kidney disease: a systematic integrative review. *Biomed Res Int*. 2014;2014:937398. doi: 10.1155/2014/937398.
5. Bakris GL, Hart P, Ritz E. Beta blockers in the management of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2006 Dec;70(11):1905-13. doi: 10.1038/sj.ki.5001835.
6. Petras D, Koutrotsos K, Kordalis A, et al. The role of sympathetic nervous system in the progression of chronic kidney disease in the era of catheter based sympathetic renal denervation. *Curr Clin Pharmacol*. 2013 Aug;8(3):197-205. doi: 10.2174/15748847113089990047.
7. Hausberg M, Kosch M, Harmelink P, et al. Sympathetic nerve activity in end-stage renal disease. *Circulation*. 2002 Oct 8;106(15):1974-9. doi: 10.1161/01.cir.0000034043.16664.96.
8. Amann K, Nichols C, Tornig J, et al. Effect of ramipril, nifedipine, and moxonidine on glomerular morphology and podocyte structure in experimental renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 1996 Jun;11(6):1003-11.
9. Strojek K, Grzeszczak W, Górska J, et al. Lowering of microalbuminuria in diabetic patients by a sympathicoplegic agent: novel approach to prevent progression of diabetic nephropathy? *J Am Soc Nephrol*. 2001 Mar;12(3):602-605. doi: 10.1681/ASN.V123602.
10. Vonend O, Marsalek P, Russ H, et al. Moxonidine treatment of hypertensive patients with advanced renal failure. *J Hypertens*. 2003 Sep;21(9):1709-17. doi: 10.1097/00004872-200309000-00021.
11. Cice G, Ferrara L, D'Andrea A, et al. Carvedilol increases two-year survival in dialysis patients with dilated cardiomyopathy: A prospective, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2003 May 7;41(9):1438-44. doi: 10.1016/S0735-1097(03)00241-9.
12. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med*. 1996 May 23;334(21):1349-55. doi: 10.1056/NEJM199605233342101.
13. Sinha AD, Agarwal R. Clinical Pharmacology of Antihypertensive Therapy for the Treatment of Hypertension in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019 May 7;14(5):757-764. doi: 10.2215/CJN.04330418.
14. Pugh D, Gallacher PJ, Dhaun N. Management of Hypertension in Chronic Kidney Disease. *Drugs*. 2019 Mar;79(4):365-379. doi: 10.1007/s40265-019-1064-1. Erratum in: *Drugs*. 2020 Sep;80(13):1381.
15. Badve SV, Roberts MA, Hawley CM, et al. Effects of beta-adrenergic antagonists in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Sep 6;58(11):1152-61. doi: 10.1016/j.jacc.2011.04.041.
16. Chang TI, Yang J, Freeman JV, et al. Effectiveness of β -blockers in heart failure with left ventricular systolic dysfunction and chronic kidney disease. *J Card Fail*. 2013 Mar;19(3):176-82. doi: 10.1016/j.cardfail.2013.01.006.
17. Shlipak MG, Browner WS, Noguchi H, et al. Comparison of the effects of angiotensin converting-enzyme inhibitors and beta blockers on survival in elderly patients with reduced left ventricular function after myocardial infarction. *The American Journal of Medicine*. 2001 Apr;110(6):425-433. doi: 10.1016/s0002-9343(01)00652-0.
18. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, Hochman JS, Krumholz HM, Kushner FG, Lamas GA, Mullany CJ, Ornato JP, Pearle DL, Sloan MA, Smith SC Jr, Alpert JS, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Gregoratos G, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Jacobs AK; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *Circulation*. 2004 Aug 3;110(5):588-636. doi: 10.1161/01.CIR.0000134791.68010.FA. Erratum in: *Circulation*. 2005 Apr 19;111(15):2013.
19. AlHabeeb W, Mrabeti S, Abdelsalam AAI. Therapeutic Properties of Highly Selective β -blockers With or Without Additional Vasodilator Properties: Focus on Bisoprolol and Nebivolol in Patients With Cardiovascular Disease. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2022 Oct;36(5):959-971. doi: 10.1007/s10557-021-07205-y.
20. Jacob S, Rett K, Henriksen EJ. Antihypertensive therapy and insulin sensitivity: do we have to redefine the role of beta-blocking agents? *Am J Hypertens*. 1998 Oct;11(10):1258-65. doi: 10.1016/s0895-7061(98)00141-1.
21. Yoshikawa T, Port JD, Asano K, et al. Cardiac adrenergic receptor effects of carvedilol. *Eur Heart J*. 1996 Apr;17 Suppl B:8-16. doi: 10.1093/eurheartj/17.suppl_b.8.
22. Dupont AG, Van der Niepen P, Taeymans Y, et al. Effect of carvedilol on ambulatory blood pressure, renal hemodynamics, and cardiac function in essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1987;10 Suppl 11:S130-6.
23. Calò LA, Semplicini A, Davis PA. Antioxidant and antiinflammatory effect of carvedilol in mononuclear cells of hypertensive patients. *The American Journal of Medicine*. 2005 Feb;118(2):201-202. doi: 10.1016/j.amjmed.2004.05.030.
24. Leeman M, Vereerstraeten P, Uytendhoeve M, Degaute JP. Systemic and renal hemodynamic responses to carvedilol and metoprolol in hypertensive renal transplant patients. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 1993 Nov;22(5):706-710. doi: 10.1097/00005344-199311000-00006.
25. Calò L, Giacom B, Davis PA, et al. Oxidative stress and TGFbeta in kidney-transplanted patients with cyclosporin-induced hypertension. Effect of carvedilol and nifedipine. *Clinical Nephrology*. 2002 Aug;58(2):103-110. doi: 10.5414/cnp58103.
26. Fassbinder W, Quarder O, Waltz A. Treatment with carvedilol is associated with a significant reduction in microalbuminuria: a multicentre randomised study. *Int J Clin Pract*. 1999 Oct-Nov;53(7):519-22.
27. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004 Nov 10;292(18):2227-36. doi: 10.1001/jama.292.18.2227.
28. Hannedouche T, Landais P, Goldfarb B, et al. Randomised controlled trial of enalapril and beta blockers in non-diabetic chronic renal failure. *BMJ*. 1994 Oct 1;309(6958):833-7. doi: 10.1136/bmj.309.6958.833.
29. Apperloo AJ, de Zeeuw D, Sluiter HE, de Jong PE. Differential effects of enalapril and atenolol on proteinuria and renal haemodynamics in non-diabetic renal disease. *BMJ*. 1991 Oct 5;303(6806):821-4. doi: 10.1136/bmj.303.6806.821.
30. Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA*. 2002 Nov 20;288(19):2421-31. doi: 10.1001/jama.288.19.2421. Erratum in: *JAMA*. 2006 Jun 21;295(23):2726.
31. Abbott KC, Trespalacios FC, Agodoa LY, et al. beta-Blocker use in long-term dialysis patients: association with hospitalized heart failure and mortality. *Arch Intern Med*. 2004 Dec 13-27;164(22):2465-71. doi: 10.1001/archinte.164.22.2465.
32. Williams ME, Gervino EV, Rosa RM, et al. Catecholamine modulation of rapid potassium shifts during exercise. *N Engl J Med*. 1985 Mar 28;312(13):823-827. doi: 10.1056/NEJM198503283121304.
33. Arrizabalaga P, Montoliu J, Martinez Vea A, et al. Increase in serum potassium caused by beta-2 adrenergic blockade in terminal renal failure: absence of mediation by insulin or aldosterone. *Proc Eur Dial Transplant Assoc*. 1983;20:572-6.
34. Gehr TW, Tenero DM, Boyle DA, et al. The pharmacokinetics of carvedilol and its metabolites after single and multiple dose oral administration in patients with hypertension and renal insufficiency. *Eur J Clin Pharmacol*. 1999 Jun;55(4):269-77. doi: 10.1007/s002280050628.
35. Miki S, Masumura H, Kaifu Y, Yuasa S. Pharmacokinetics and efficacy of carvedilol in chronic hemodialysis patients with hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1991;18 Suppl 4:S62-8.
36. Masumura H, Miki S, Kaifu Y, et al. Pharmacokinetics and efficacy of carvedilol in hypertensive patients with chronic renal failure and hemodialysis patients. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1992;19 Suppl 1:S102-7. doi: 10.1097/00005344-199219001-00020.
37. Deetjen A, Heidland A, Pangerl A, et al. Antihypertensive treatment with a vasodilating beta-blocker, carvedilol, in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol*. 1995 Jan;43(1):47-52.
38. Kirch W, Köhler H, Mutschler E, Schäfer M. Pharmacokinetics of atenolol in relation to renal function. *Eur J Clin Pharmacol*. 1981 Jan;19(1):65-71. doi: 10.1007/BF00558387.
39. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in

- type 2 diabetes: UKPDS 39. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*. 1998 Sep 12;317(7160):713-20.
40. Parving HH, Andersen AR, Smidt UM, Hommel E, Mathiesen ER, Svendsen PA. Effect of antihypertensive treatment on kidney function in diabetic nephropathy. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987 Jun 6;294(6585):1443-7. doi: 10.1136/bmj.294.6585.1443.
 41. Sugino G, Barg AP, O'Connor DT. Renal perfusion is preserved during cardioselective beta-blockade with metoprolol in hypertension. *Am J Kidney Dis*. 1984 Mar;3(5):357-61. doi: 10.1016/s0272-6386(84)80083-9.
 42. Dreslinski GR, Messerli FH, Dunn FG, Suarez DH, Reisin E, Frohlich ED. Hemodynamics, biochemical and reflexive changes produced by atenolol in hypertension. *Circulation*. 1982 Jun;65(7):1365-8.
 43. Wilkinson R, Stevens IM, Pickering M, et al. A study of the effects of atenolol and propranolol on renal function in patients with essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol*. 1980 Jul;10(1):51-9. doi: 10.1111/j.1365-2125.1980.tb00501.x.
 44. Tindall H, Urquhart S, Stickland M, Davies JA. Treatment with atenolol prevents progression of microalbuminuria in type I diabetic patients. *Curr Med Res Opin*. 1991;12(8):516-20. doi: 10.1185/03007999109111662.
 45. Branten AJ, Hilbrands LB, van Hamersvelt HW, et al. Renal and systemic effects of atenolol and tertatolol in renal transplant recipients on cyclosporine A. *Nephrol Dial Transplant*. 1998 Feb;13(2):423-6. doi: 10.1093/oxfordjournals.ndt.a027840.
 46. Björck S, Mulec H, Johnsen SA, et al. Renal protective effect of enalapril in diabetic nephropathy. *BMJ*. 1992 Feb 8;304(6823):339-43. doi: 10.1136/bmj.304.6823.339.
 47. Ghali JK, Wikstrand J, Van Veldhuisen DJ, et al. The influence of renal function on clinical outcome and response to beta-blockade in systolic heart failure: insights from Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Chronic HF (MERIT-HF). *J Card Fail*. 2009 May;15(4):310-8. doi: 10.1016/j.cardfail.2008.11.003.
 48. Castagno D, Jhund PS, McMurray JJ, et al. Improved survival with bisoprolol in patients with heart failure and renal impairment: an analysis of the cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II) trial. *Eur J Heart Fail*. 2010 Jun;12(6):607-16. doi: 10.1093/eurjhf/hfq038.
 49. Wali RK, Iyengar M, Beck GJ, et al. Efficacy and safety of carvedilol in treatment of heart failure with chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized trials. *Circ Heart Fail*. 2011 Jan;4(1):18-26. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.932558.
 50. Nagatomo Y, Yoshikawa T, Okamoto H, Kitabatake A, Hori M; J-CHF Investigators. Anemia Is Associated With Blunted Response to β -Blocker Therapy Using Carvedilol - Insights From Japanese Chronic Heart Failure (J-CHF) Study. *Circ J*. 2018 Feb 23;82(3):691-698. doi: 10.1253/circj.CJ-17-0442.
 51. Agrawal B, Wolf K, Berger A, Luft FC. Effect of antihypertensive treatment on qualitative estimates of microalbuminuria. *J Hum Hypertens*. 1996 Aug;10(8):551-5.
 52. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, et al. Differential effects of beta-blockers on albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Hypertension*. 2005 Dec;46(6):1309-15. doi: 10.1161/01.HYP.0000190585.54734.48.
 53. Cohen-Solal A, Kotecha D, van Veldhuisen DJ, et al. Efficacy and safety of nebivolol in elderly heart failure patients with impaired renal function: insights from the SENIORS trial. *Eur J Heart Fail*. 2009 Sep;11(9):872-80. doi: 10.1093/eurjhf/hfp104.
 54. Chatterjee S, Biondi-Zoccai G, Abbate A, et al. Benefits of β blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis. *BMJ*. 2013 Jan 16;346:f55. doi: 10.1136/bmj.f55. Erratum in: *BMJ*. 2013;346:f596.
 55. Hara Y, Hamada M, Shigematsu Y, et al. Beneficial effect of beta-adrenergic blockade on left ventricular function in haemodialysis patients. *Clinical Science (London, England : 1979)*. 2001 Sep;101(3):219-225. doi: 10.1042/cs1010219.
 56. Cice G, Ferrara L, Di Benedetto A, et al. Dilated cardiomyopathy in dialysis patients--beneficial effects of carvedilol: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Feb;37(2):407-11. doi: 10.1016/s0735-1097(00)01158-x.
 57. Tangri N, Shastri S, Tighiouart H, et al. β -Blockers for prevention of sudden cardiac death in patients on hemodialysis: a propensity score analysis of the HEMO Study. *Am J Kidney Dis*. 2011 Dec;58(6):939-45. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.06.024.
 58. Assimon MM, Brookhart MA, Fine JP, et al. A Comparative Study of Carvedilol Versus Metoprolol Initiation and 1-Year Mortality Among Individuals Receiving Maintenance Hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2018 Sep;72(3):337-348. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.02.350.
 59. Wu PH, Lin YT, Liu JS, et al. Comparative effectiveness of bisoprolol and carvedilol among patients receiving maintenance hemodialysis. *Clin Kidney J*. 2021;14(3):983-90. doi: 10.1093/ckj/sfaa248
 60. Weir MA, Dixon SN, Fleet JL, Roberts MA, Hackam DG, Oliver MJ, Suri RS, Quinn RR, Ozair S, Beyea MM, Kitchlu A, Garg AX. β -Blocker dialyzability and mortality in older patients receiving hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2015 Apr;26(4):987-96. doi: 10.1681/ASN.2014040324.
 61. Wu PH, Lin YT, Kuo MC, et al. β -blocker dialyzability and the risk of mortality and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2020 Nov 1;35(11):1959-1965. doi: 10.1093/ndt/gfaa058.
 62. Shireman TI, Mahnken JD, Phadnis MA, Ellerbeck EF. Effectiveness comparison of cardio-selective to non-selective β -blockers and their association with mortality and morbidity in end-stage renal disease: a retrospective cohort study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016 Mar 25;16:60. doi: 10.1186/s12872-016-0233-3.
 63. Agarwal R, Sinha AD, Pappas MK, et al. Hypertension in hemodialysis patients treated with atenolol or lisinopril: a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 Mar;29(3):672-81. doi: 10.1093/ndt/gft515.