

Обзор

Целевые уровни артериального давления у пациентов пожилого и старческого возраста при наличии хронической болезни почек без синдрома старческой астении

О.Д. Остроумова¹, М.С. Черняева²¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;²ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия✉ ostroumova.olga@mail.ru**Аннотация**

В настоящее время особое внимание уделяется проблеме артериальной гипертензии (АГ) у пациентов пожилого и старческого возраста. Ожидаемые преимущества от лечения АГ по сравнению с потенциальным вредом у данной возрастной группы пациентов все больше подвергаются сомнению, поскольку у них часто нарушены механизмы, поддерживающие гомеостаз и жизненно важную перфузию органов, особенно ярко проявляющиеся у «хрупких» пожилых пациентов. Существующие рандомизированные клинические исследования показали, что антигипертензивная терапия у пациентов пожилого и старческого возраста значительно снижает сердечно-сосудистую заболеваемость, а также смертность от кардиоваскулярных событий и смертность от всех причин, однако целевые значения артериального давления (АД) до сих пор остаются дискуссионными. Ряд сопутствующих заболеваний также влияют на определение целевого уровня снижения АД. Так, например, для хронической болезни почек (ХБП) АГ является основным фактором риска ее развития и прогрессирования. Поэтому важно понимать стратегию терапии пациентов пожилого и старческого возраста с сопутствующей ХБП. В данной статье представлен обзор литературы о целевых значениях АД у пациентов пожилого и старческого возраста без синдрома хрупкости с диабетической и недиабетической ХБП. Рассмотрены данные крупных исследований и метаанализов, оценивающие взаимосвязь более интенсивного по сравнению с менее интенсивным контролем АД со снижением риска развития основных сердечно-сосудистых событий, смертности или изменения скорости клубочковой фильтрации. В ходе анализа литературы показано, что исследования являются крайне противоречивыми: наряду с полученными в некоторых из них преимуществами от снижения АД < 130 мм рт. ст. в плане снижения смертности, сердечно-сосудистого риска и темпов прогрессирования ХБП в других исследованиях получены результаты, свидетельствующие не только об отсутствии этих преимуществ, но и о явном преимуществе более высоких целевых цифр АД. Таким образом, имеется необходимость в проведении крупных специально спланированных рандомизированных клинических исследований, посвященных этому вопросу.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, артериальное давление, целевые уровни артериального давления, пожилые и очень пожилые пациенты, хроническая болезнь почек.
Для цитирования: Остроумова О.Д., Черняева М.С. Целевые уровни артериального давления у пациентов пожилого и старческого возраста при наличии хронической болезни почек без синдрома старческой астении. Системные гипертензии. 2019; 16 (3): 6–12. DOI: 10.26442/2075082X.2019.3.190252

Target levels of blood pressure in the elderly and very old patients with chronic kidney disease without frailty

[Review]

Olga D. Ostroumova¹, Marina S. Cherniaeva²¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;²Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia✉ ostroumova.olga@mail.ru

For citation: Ostroumova O.D., Cherniaeva M.S. Target levels of blood pressure in the elderly and very old patients with chronic kidney disease without frailty. Systemic Hypertension. 2019; 16 (3): 6–12.

DOI: 10.26442/2075082X.2019.3.190252

Abstract

Currently, people has been paying special attention to the problem of arterial hypertension (AH) in patients of the elderly and very old patients. The expected benefits from the treatment of AH compared to the potential harm in this age group of patients are increasingly being questioned, since they often have disturbed the mechanisms that maintain homeostasis and vital organ perfusion, especially pronounced in “frailty” elderly and very old patients. Existing randomized clinical trials have shown that antihypertensive therapy in patients of elderly and very old significantly reduces cardiovascular morbidity, as well as cardiovascular mortality and all-cause mortality, however, the target blood pressure (BP) values are still debatable. A number of comorbidities also affect the determination of target levels of BP reduction. For example, AH is a major risk factor for its development and progression for chronic kidney disease (CKD). Therefore, it is important to understand the strategy of treating patients of elderly and very old with concomitant CKD. This article presents a review of the literature on target BP values in elderly and very old patients without frailty with diabetic and non-diabetic CKD. We reviewed data from large studies and meta-analyses, assessing the relationship of more intensive compared with less intensive control of BP with a reduced risk of major cardiovascular events, mortality or changes in glomerular filtration rate. During the analysis of the literature, it was shown that the studies are extremely controversial: along with the benefits obtained in some of them from lowering BP of less than 130 mm Hg in terms of reducing mortality, cardiovascular risk and rates of progression of CKD, other studies have obtained results indicating not only the absence of these advantages, but also a clear advantage of higher target BP figures. Thus, there is a need for large, specially designed randomized clinical trials devoted to this issue.

Key words: hypertension, blood pressure, target blood pressure levels, elderly and very old patients, chronic kidney disease.

Артериальная гипертензия (АГ) является основным фактором риска развития и прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) независимо от ее причины [1]. В новых европейских рекомендациях целевые уровни артериального давления (АД) у пациентов с сочетанием АГ и ХБП сформулированы как 130–139/70–70 мм рт. ст. у пациентов всех возрастных групп, в том числе в возрасте 65–79 лет и 80 лет и старше [1]. Какова же доказательная база в отношении целевых цифр АД у этой категории пациентов? Эффекты снижения АД у пациентов с ХБП были предметом многих мета-

анализов. Так, один более ранний метаанализ показал, что у пациентов с недиабетической ХБП наиболее медленное прогрессирование ХБП отмечается при целевых значениях систолического АД (САД) в диапазоне 110–119 мм рт. ст. у пациентов с альбуминурией более 1 г/сут, а у пациентов с протеинурией менее 1 г/сут наименьший риск развития ХБП был достигнут при САД < 140 мм рт. [2]. Однако в систематическом обзоре не удалось продемонстрировать, что у больных с недиабетической ХБП достижение целевого уровня АД < 130/80 мм рт. ст. обеспечивает снижение риска развития неблагоприятных

ятных событий в большей степени, чем достижение целевого уровня менее 140/90 мм рт. ст. [3]. В большом ретроспективном когортном исследовании, в котором участвовали 398 419 пациентов с АГ, из которых 30% пациентов были с сахарным диабетом (СД), самый низкий риск развития терминальной стадии почечной недостаточности и смертности отмечен при САД 137 мм рт. ст. и диастолическом АД (ДАД) 71 мм рт. ст., причем при САД < 120 мм рт. ст. обнаружена тенденция к увеличению риска смертности [4].

Более поздний систематический обзор и метаанализ рандомизированных клинических исследований (РКИ) для оценки взаимосвязи более интенсивного по сравнению с менее интенсивным контролем АД со снижением риска смертности у пациентов с ХБП III–V стадии был проведен R. Malhotra и соавт. [5]. В этот обзор было включено 17 РКИ (см. таблицу), в которых в общей сложности участвовали 15 924 пациента в возрасте 18 лет и старше с ХБП III–V стадии (без их стратификации). В 6 исследованиях были исключены пациенты с СД 1-го типа (СД 1), 3 исследования исключали пациентов с обоими типами СД, 4 исследования включали пациентов с СД 2-го типа (СД 2). Исходный средний уровень САД составлял 148 ± 16 мм рт. ст. как в группе более интенсивного снижения АД, так и в группе менее интенсивного снижения АД. За период наблюдения (от 2,8 до 4,9 года, в среднем 3,6 года) среднее значение САД в группе более интенсивного снижения АД уменьшилось на 16 мм рт. ст. (до 132 мм рт. ст.), а в группе менее интенсивного снижения АД – на 8 мм рт. ст. (до 140 мм рт. ст.). Авторы показали, что у данной категории больных более интенсивный контроль АД в сравнении с менее интенсивным приводил к снижению смертности от всех причин на 14,0% (относительный риск – ОР 0,86; 95% доверительный интервал – ДИ 0,76–0,97, $p=0,01$), этот вывод не имел значительной гетерогенности и оказался сопоставимым при анализе подгрупп: тип лечения в группе сравнения (плацебо или менее интенсивное снижение АД), медиана продолжительности наблюдения (менее 3 лет против 3 лет и более), включение пациентов с СД (да/нет), тяжесть ХБП (уровень креатинина в сыворотке крови менее 2,0 мг/дл или клиренс креатинина более 30 мл/мин/1,73 м² против уровня креатинина в сыворотке 2,0 мг/дл и более или клиренс креатинина 30 мл/мин/1,73 м² и менее), исходное значение САД (менее 140, 140–160 и более 160 мм рт. ст.) или достигнутые значения САД в группе с более интенсивным снижением (САД < 125, 125–135 и более 135 мм рт. ст.). Учитывая, что на итоговый результат данного исследования во многом повлияло включение в него результатов исследования SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) [6], авторы провели специальный анализ включенных исследований без учета SPRINT, однако результаты оказались сходными – ОР 0,88 (95% ДИ 0,78–0,99; $p=0,05$).

В трех исследованиях, включенных в данный метаанализ, сравнивали влияние уровней контроля АД на снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у пациентов с АГ без СД (см. таблицу). В одном из них, исследовании AASK (The African American Study of Kidney Disease and Hypertension) [7], не обнаружено преимуществ в замедлении прогрессирования ХБП в группе более интенсивного снижения АД (среднее достигнутое АД $128/78 \pm 12/8$ мм рт. ст.) в сравнении с группой менее интенсивного снижения АД (среднее достигнутое АД $141/85 \pm 12/7$ мм рт. ст.); $p=0,24$. Другое исследование, R. Toto и соавт. [8], также показало, что темпы снижения СКФ в группе более интенсивного снижения АД (среднее ДАД 80 мм рт. ст., среднее САД 133 ± 3 мм рт. ст.) и менее интенсивного снижения АД (среднее ДАД 87 мм рт. ст., среднее САД 138 ± 2 мм рт. ст.) статистически значимо не отличались ($p>0,25$).

В исследовании SPRINT [9] было показано, что среди пациентов с АГ и ХБП без СД достижение целевых значений САД < 120 мм рт. ст. по сравнению с САД < 140 мм рт. ст. обеспечивает снижение риска развития основных сердечно-сосудистых событий (ССС) и смертности от всех причин без изменения СКФ или частоты снижения СКФ на 50% и более от ис-

ходного уровня или развития терминальной почечной недостаточности. Интересным представляется тот факт, что в группе с исходно сохранной функцией почек (СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м²) частота такого события, как снижение СКФ на 30% и более до значения СКФ < 60 мл/мин/1,73 м², было статистически значимо выше в группе интенсивной терапии, чем в группе стандартной терапии (1,21% в год против 0,35% в год, отношение шансов 3,49; 95% ДИ 2,44–5,10, $p<0,001$). Кроме того, частота развития острого почечного повреждения в группе интенсивной терапии встречалась гораздо чаще (отношение шансов 1,66, $p<0,001$), что не исключает возможность неблагоприятного почечного исхода при долгосрочной терапии при более низких целевых уровнях САД.

Четыре исследования оценивали преимущества для функции почек от снижения АД у пациентов с СД 2 (см. таблицу) – ABCD (Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes) hypertensive [10] и normotensive [11], UKPDS (UK Prospective Diabetes Study Group) [12] и ADVANCE (The Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation) [13], в трех из них у пациентов была также АГ [10, 12, 13]. Ни в одном из этих исследований не было выявлено преимуществ для функции почек более интенсивного снижения АД по сравнению с менее интенсивным.

Так, в исследовании ABCD hypertensive [10] обсуждаются результаты 5,3-летнего наблюдения 470 пациентов в возрасте от 45 до 74 лет с СД 2 и АГ и оценивается эффект интенсивной (средний возраст $57,5 \pm 0,5$ года) и умеренной терапии АГ (средний возраст $57,2 \pm 0,5$ года) с использованием низолдипина по сравнению с эналаприлом. Пациенты с АГ, определяемой как ДАД ≥ 90 мм рт. ст. на исходном уровне, были рандомизированы на группу интенсивного контроля АД (целевое ДАД 75 мм рт. ст.) и группу умеренного контроля АД (целевое ДАД 80–89 мм рт. ст.). В результате исследования среднее достигнутое АД составляло $132/78$ мм рт. ст. в группе интенсивного снижения АД и $138/86$ мм рт. ст. в группе умеренного снижения АД. В течение 5-летнего периода наблюдения не было выявлено различий между группами интенсивного и умеренного снижения АД и изменением клиренса креатинина у пациентов, рандомизированных в группу низолдипина и эналаприла. После первого года лечения АГ клиренс креатинина стабилизировался в группах как интенсивного, так и умеренного снижения АД у пациентов с исходной нормо (< 30 мг/сут) или микроальбуминурией (30–300 мг/сут). Напротив, у пациентов, имеющих на момент начала исследования альбуминурию (> 300 мг/сут), наблюдалось устойчивое снижение клиренса креатинина на 5–6 мл/мин/1,73 м² в течение всего периода наблюдения как в группе интенсивной, так и в группе умеренной терапии АГ. Не было также никакой разницы у пациентов с прогрессированием ХБП от нормоальбуминурии до микроальбуминурии (в группе интенсивной терапии 25% против 18% в группе умеренной терапии, $p=0,20$) или от микроальбуминурии до явной альбуминурии (в группе интенсивной терапии 16% против 23% в группе умеренной терапии, $p=0,28$).

В исследовании UKPDS [12] приняли участие 1148 пациентов с АГ и СД 2 (средний возраст 56 лет, среднее АД на момент начала исследования $160/94$ мм рт. ст.); 758 пациентов были направлены на жесткий контроль АД (АД < 180/105 мм рт. ст.) и 390 – на менее жесткий контроль (АД < 150/85 мм рт. ст.) со средним периодом наблюдения 8,4 года. Через 6 лет исследования в группе более жесткого контроля АД меньшая доля пациентов имела концентрацию альбумина в моче 50 мг/л и более, снижение риска на 29% ($p=0,009$), а для протеинурии 300 мг/л и более снижение риска на 39% ($p=0,061$) не достигло статистической значимости. Снижение риска как для концентрации альбумина в моче 50 мг/л и более, так и для протеинурии 300 мг/л и более через 9 лет наблюдения не было значимым. Не было значимых различий и между группой жесткого и менее жесткого контроля АД в концентрации креатинина в плазме крови или в доле паци-

Характеристика исследований, изучающих взаимосвязь интенсивности снижения АД на функцию почек
 Characteristics of studies of interrelation between BP lowering intensity and kidney function

Исследование, название, год	Возраст пациентов, основные критерии включения	Период наблюдения, годы	Функция почек	Наличие СД у пациентов (всех или у части)	Исходный уровень АД, мм рт. ст.	Число пациентов, целевое АД и/или достигнутое АД, мм рт. ст.		СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² (умерли/общее число пациентов)		ОР (95% ДИ), р смерти у пациентов с ХБП с более интенсивным снижением АД в сравнении с менее интенсивным снижением АД
						группа более интенсивного снижения АД	группа менее интенсивного снижения АД	группа более интенсивного снижения АД	группа менее интенсивного снижения АД	
J. Wright и соавт. [7], AASK, 2002, РКИ	18–70 лет, средний возраст 55 лет, афроамериканцы, ДАД > 95 мм рт. ст.	3,8	Включены пациенты с СКФ 20–65 мл/мин/1,73 м ²	Нет	151/96	540, среднее АД < 92; достигнутое АД 128/78 (±12/8)	554, среднее АД 102–107; достигнутое АД 141/85 (±12/7)	37/540	43/554	0,874 (0,554–1,380), р=0,56
R. Estacio и соавт. [10], ABCD (hypertensive), 2000, РКИ	45–74 года, СД 2, ДАД ≥ 90 мм рт. ст.	5,3	Исключены пациенты с уровнем креатинина сыворотки крови > 3,0 мг/дл	Да	155/98	237, целевое ДАД < 75; достигнутое АД 132/78	233, целевое ДАД 80–89; достигнутое АД 138/86	5/62	9/68	0,575 (0,182–1,820), р=0,35
R. Schrier и соавт. [11], ABCD (nontensive), 2002, РКИ	45–74 лет, СД 2, ДАД 80–89 мм рт. ст.	5,3	Исключены пациенты с уровнем креатинина сыворотки крови > 3,0 мг/дл	Исключены пациенты с СД 1	136/84	237, достигнутое АД 128±0,875±0,3	243, достигнутое АД 137±0,781±0,3	6/57	7/80	1,227 (0,398–3,865), р=0,73
W. Cushman и соавт. [14], ACCORD, 2010, РКИ	40–79 лет – СД 2 и ССЗ или 55–79 лет – СД с факторами риска ССЗ	4,7	Исключены пациенты с уровнем креатинина сыворотки крови > 1,5 мг/дл	Да	139/76	2362, САД < 120	2371, САД < 140	26/208	20/198	1,271 (0,685–2,360), р=0,45
Н. Heersink и соавт. [13], ADVANCE, 2010, РКИ	≥ 30 лет и СД 2 и ≥ 55 лет на момент начала исследования и наличие в анамнезе крупных макро-сосудистых или микрососудистых заболеваний или по крайней мере одного фактора риска сосудистых заболеваний	4,3	Критерий исключения для заболевания почек отсутствовал, у 6125 не было ХБП при исходном визите, у 2482 – или II стадия ХБП, а у 2033 – III стадия ХБП	Исключены пациенты с СД 1	145/81	5569 не предусмотрено	5571 не предусмотрено	117/1010	135/1023	0,862 (0,662–1,123), р=0,27
E. Lonn и соавт. [15], HOT, 1998, РКИ	50–80 лет, ДАД 100–115 мм рт. ст.	3,8	Исключены пациенты с уровнем креатинина сыворотки крови > 3,0 мг/дл	Да	170/105	6262, ДАД ≤ 80	12 528, ДАД > 80	49/1220	97/2399	0,993 (0,699–1,410), р=0,97
N. Beckett и соавт. [16], HYVET, 2008, РКИ	≥ 80 лет, САД ≥ 160 мм рт. ст.	1,8	Исключены пациенты с уровнем креатинина сыворотки крови > 1,7 мг/дл	Да	173/91	1933, целевое АД < 150/80, среднее достигнутое АД 143,5/78,4	1912, целевое АД > 150/80, среднее достигнутое АД 158,5/83	83/788	121/816	0,676 (0,502–0,911), р=0,01
S. Klahr и соавт. [17], MDRD, 1994	18–70 лет	3	Включали пациентов с ХБП и уровнем креатинина сыворотки крови 1,4–7 мг/дл у мужчин и 1,2–7 мг/дл у женщин	Исключены пациенты с СД 1	131/80	432, среднее АД < 92	408, среднее АД < 107	20/432	14/408	1,366 (0,681–2,742), р=0,38
J. Mans и соавт. [18], PAST-BP, 2016, РКИ	Средний возраст 72 года, инсульт в анамнезе или транзиторная ишемическая атака и САД ≥ 125 мм рт. ст.	1	Исключены пациенты с тяжелой ХБП	Да	143/80	266, целевое САД < 130 или снижение АД на 10 мм рт. ст. от исходного уровня при базовом АД < 140; достигнутое САД 127,4	263, целевое САД < 140; достигнутое САД 129,4	17/26	0/30	3,588 (0,140–91,945), р=0,44
P. Ruggenenti и соавт. [19], REIN-2, 2002, РКИ	> 18 лет, недиабетическая нефропатия	1,6	Включали пациентов с протеинурией 1–3 г/сут и СКФ < 45 мл/мин/1,73 м ² или протеинурией > 3 г/сут и СКФ < 70 мл/мин/1,73 м ²	Исключены пациенты с СД 1	137/84	169, АД < 130/80	169, ДАД < 90	2/167	3/168	0,667 (0,110–4,042), р=0,66

R. Schrier и соавт. [20], SCHRIER, 2002, РКИ	20–60 лет, поликистоз почек у взрослых с АГ и гипертрофией левого желудочка	7	Включены пациенты с клиренсом креатинина >30 мг/мин	Нет данных	143/96	41, АД<120/80	34, АД<135–140/85–90	1/41	1/1	0,825 (0,050–13,701), p=0,89
SHER Cooperative Research Group [21], SHER, 1991, РКИ	≥60 лет с изолированной систолической АГ (САД 160–219 мм рт. ст.)	4,5	Исключены пациенты с тяжелой почечной дисфункцией	Исключены пациенты с СД 1	170/77	2365, достигнутое АД 144 (±19,3)/67,7 (±10,2)	2371, достигнутое АД 155,1 (±20,9)/77,1 (±12,8)	96/879	103/859	0,900 (0,670–1,209), p=0,48
J. Wright и соавт. [9], SPRINT, 2015, РКИ	≥50 лет, САД 130–180 мм рт. ст.	3,3	Включены пациенты с СКФ 20–59 мл/мин/1,73 м ²	Нет	140/78	4678, САД<120	4683, САД<140	70/1330	95/1336	0,714 (0,519–0,982), p=0,04
O. Benavente и соавт. [22], SP3, 2013, РКИ	≥30 лет в течение 180 дней после лакунарного инсульта	3	Исключены пациенты с СКФ<40 мл/мин/1,73 м ²	Да	143/78	1501, САД<130	1539, САД 130–139	24/216	25/195	0,850 (0,468–1,544), p=0,59
J. Staessen и соавт. [23], SYS-EUR, 1997, РКИ	≥60 лет, АД>160/95 мм рт. ст.	2	Исключены пациенты с уровнем креатинина сыворотки крови >2,0 мг/дл	Нет	174/86	2398, целевое САД<130	2397, целевое САД<140	26/242	29/228	0,826 (0,470–1,451), p=0,51
R. Toto и соавт. [8], TOTO, 1995, РКИ	25–73 лет, средний возраст 55 лет, ДАД≥95 мм рт. ст.	3,4	Включены пациенты с уровнем креатинина сыворотки крови >1,6 мг/дл и СКФ≤70 мл/мин/1,73 м ² ; исключены пациенты с уровнем креатинина сыворотки крови >7,0 мг/дл	Нет	123/76	42, ДАД 65–80	35, ДАД 85–95	1/42	0/35	2,556 (0,101–64,993), p=0,57
UK Prospective Diabetes Study Group [12], UKPDS, 1998, РКИ	25–65 лет, пациенты с АГ и впервые выявленным СД 2	8,4	Исключены пациенты с уровнем креатинина сыворотки крови >2,0 мг/дл	Исключены пациенты с СД 1	160/94	758, АД<150/85	390, АД<180/105	26/80	8/1	1,667 (0,626–4,435), p=0,31
Общее:										0,859 (0,764–0,965), p=0,01

ентов, у которых было увеличение концентрации креатинина в плазме крови в два раза.

В субанализе исследования ADVANCE [13] оценивались эффекты антигипертензивной терапии – АГТ (периндоприл 4 мг + индапамид 1,5 мг) в сравнении с плацебо у пациентов с СД 2 и ХБП. Всего участвовали 10 640 пациентов, средний возраст 66 лет, у 6125 не было ХБП, у 2482 – ХБП I или II стадии и 2033 – III стадии и выше. Преимущества АГТ в отношении риска развития основных ССС (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда или инсульт) и почечных исходов были одинаковыми у всех пациентов, независимо от стадии ХБП. Напротив, абсолютное снижение риска примерно увеличилось вдвое у пациентов с ХБП III стадии и выше по сравнению с теми, у кого ХБП не было. На каждые 1 тыс. пациентов с ХБП III стадии и выше, получавших лечение в течение 5 лет, АГТ предотвратила 12 ССС по сравнению с 6 случаями на 1 тыс. пациентов без ХБП.

Другой, также более поздний систематический обзор W. Tsai и соавт. [24] представляет результаты анализа взаимосвязи между интенсивным контролем АД и прогрессированием ХБП у пациентов с недиабетической ХБП (СКФ от 13 до 70 мл/мин/1,73 м², протеинурия от ≤0,5 до 10 г/сут, креатинин сыворотки крови от <1,5 до 7,0 мг/дл). Данный обзор включал в себя 9 РКИ (8127 пациентов в возрасте от 37 до 74 лет, средний возраст 55 лет), средняя продолжительность наблюдения составила 3,3 года (диапазон 1,6–7,0 года). Анализ показал, что по сравнению со стандартным контролем АД (менее 140/90 мм рт. ст.) интенсивный контроль АД (менее 130/80 мм рт. ст.) не имел значимых преимуществ в годовой скорости снижения СКФ (средняя разница 0,07; 95% ДИ -0,16–0,29 мл/мин/1,73 м² в год), в увеличении сывороточного креатинина в 2 раза или 50% снижении СКФ (ОР 0,99; 95% ДИ 0,76–1,29), в развитии терминальной почечной недостаточности (ОР 0,96; 95% ДИ 0,78–1,18), развитии комбинированной конечной точки по неблагоприятным почечным событиям (ОР 0,99; 95% ДИ 0,81–1,21) или смертности от всех причин (ОР 0,95; 95% ДИ 0,66–1,37). Интересно, что наблюдалась тенденция к замедлению скорости снижения уровня СКФ у пациентов с протеинурией 1 г/сут и более (средняя разница 0,75; 95% ДИ -0,40–1,89 мл/мин/1,73 м² в год; *p* для взаимодействия 0,15) [17, 19] и к снижению риска развития терминальной почечной недостаточности у лиц с уровнем протеинурии 0,5 г/сут и более (ОР 0,92; 95% ДИ 0,70–1,21; *p* для взаимодействия 0,43) [7, 19] при более интенсивном контроле АД (среднее АД<92 мм рт. ст. против среднего АД 102–107 мм рт. ст. или АД<130/80 мм рт. ст. против ДАД<90 мм рт. ст.).

В данный метаанализ были включены два исследования пожилых пациентов: JATOS [25] и SPRINT [9]. В субанализе исследования JATOS [25] авторы оценивали влияние функции почек на сердечно-сосудистые исходы (инсульт и сердечно-сосудистые заболевания – ССЗ) у пожилых пациентов 65–85 лет (средний возраст 74 года) с устойчивой АГ (САД≥160 мм рт. ст.) и исходным уровнем креатинина в сыворотке крови менее 1,5 мг/дл¹ (n=4418). Случайным образом сформированные группы с более интенсивным снижением АД (целевое САД<140 мм рт. ст., среднее САД в конце исследования 135,9/74,8 мм рт. ст., n=2212) и менее интенсивным снижением АД (целевое САД 140–160 мм рт. ст., среднее САД в конце исследования 145,6/78,1 мм рт. ст., n=2206), на фоне терапии эфонидипином гидрохлоридом (блокатор кальциевого канала типа T/L), период наблюдения составил около 2 лет. Группы были разделены на подгруппы с исходной СКФ≥60 мл/мин/1,73 м² (среднее СКФ 73 мл/мин/1,73 м²) или менее 60 мл/мин/1,73 м² (среднее СКФ 49 мл/мин/1,73 м²). Средние уровни САД и ДАД, уровень глюкозы крови натощак, распространенность расширения сердца/гипертрофии левого желудочка, СД и дислипидемии не различались между группами в более интенсивной и менее интенсивной терапии как у пациентов с исходным СКФ≥60 мл/мин/1,73 м², так и в группе с исходным СКФ<60 мл/мин/1,73 м². В результате исследования через 2 го-

да наблюдения почечные конечные точки, оцениваемые по удвоению уровня сывороточного креатинина или терминальной стадии почечной недостаточности, требующей диализной терапии, наблюдались у 8 пациентов в группе более интенсивного лечения и 9 пациентов в группе менее интенсивного лечения ($p=0,804$). Аналогичным образом стратегия контроля АД (более интенсивное или менее интенсивное лечение) не влияла на частоту возникновения почечных событий в любой из подгрупп: у пациентов с базовой СКФ < 60 мл/мин/1,73 м², с СД, мужского пола, протеинурией в начале исследования или у пациентов в возрасте старше 75 лет. Уровень СКФ в группе более интенсивной и менее интенсивной терапии за время наблюдения равномерно увеличился (от 59,4 до 62,0 мл/мин/1,73 м² в группе более интенсивного лечения, $p<0,0001$, и от 58,8 до 61,4 мл/мин/1,73 м² в группе менее интенсивного лечения, $p<0,0001$) без статистически значимых различий СКФ на конец исследования между группами ($p=0,3737$). Кроме того, у пациентов с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² отмечалось более выраженное увеличение СКФ – с 48,8 до 55,0 мл/мин/1,73 м² в группе более интенсивного снижения АД ($p<0,0001$) и с 48,8 до 54,9 мл/мин/1,73 м² в группе менее интенсивного снижения АД ($p<0,0001$). Анализ подгрупп на основании фактически достигнутого АД на конец исследования показал, что у пациентов с достигнутым САД ≥ 160 мм рт. ст. не наблюдалось статистически значимого увеличения СКФ, тогда как у пациентов с достигнутой САД < 160 мм рт. ст. отмечалось статистически значимое увеличение СКФ ($p<0,05$), причем наиболее значимый прирост был в группе с САД 150–160 мм рт. ст. ($p<0,01$). У пациентов с достигнутым САД ≥ 160 мм рт. ст. и СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² прирост СКФ был значим ($p<0,05$), однако он был гораздо ниже, чем у пациентов с достигнутой САД < 160 мм рт. ст. ($p=0,0021$).

Изменения СКФ были дополнительно оценены на основе категоризации профилей пациентов (возраста, наличия СД или протеинурии). Уровень СКФ был значительно выше у пациентов моложе 75 лет, чем у пациентов 75 лет и старше во всех контрольных временных точках за период лечения ($p<0,0001$), и повышался в обеих возрастных группах в течение периода наблюдения (для пациентов моложе 75 лет $p<0,0001$; для пациентов 75 лет и старше $p=0,0003$). У пациентов с СД СКФ имела тенденцию к увеличению, хотя и не достигла статистической значимости ($p=0,2550$). У пациентов с протеинурией СКФ оставалась неизменной в течение периода наблюдения ($p=0,3431$). В подгруппах пациентов в возрасте моложе 75 лет и 75 лет и старше с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² также отмечалось повышение СКФ ($p<0,0001$). Аналогично увеличение СКФ наблюдалось и у пациентов с СД ($p=0,0016$), но СКФ не изменялась в течение всего периода исследования у пациентов с протеинурией ($p=0,5328$). Интересно, что увеличение СКФ у пациентов сопровождалось исчезновением протеинурии в течение периода наблюдения, как в группе с исходной СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² (с 57,7 \pm 14,1 до 60,1 \pm 16,5 мл/мин/1,73 м², $n=215$), так и в группе с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² (от 48,7 \pm 6,7 до 52,7 \pm 13,3 мл/мин/1,73 м², $n=133$).

Частота ССС, как правило, была выше у пациентов с исходной СКФ < 60 мл/мин/1,73 м², чем у пациентов с СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м², хотя разница не достигла статистической значимости ($p=0,1723$), причем при сравнении групп с более и менее интенсивной терапией АД различий у пациентов с исходной СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² ($p=0,9553$) или СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² ($p=0,9714$) отмечено не было. В подгруппе с САД ≥ 160 мм рт. ст. в конце исследования отмечалась более высокая частота ССС, чем в других подгруппах ($p<0,0001$) как у пациентов с исходной СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м², так и у пациентов с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² без статистически значимых различий между группами с достигнутой САД < 130, 130–140, 140–150 и 150–160 мм рт. ст. Протеинурия на момент начала исследования являлась сильным

предиктором риска ССС ($p=0,0001$) у пациентов с исходной СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² ($p<0,0001$), но не у пациентов с относительно сохраненной почечной функцией (для пациентов с СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м², $p<0,3$). Повышенные риски были ассоциированы главным образом с почечными событиями (ОР 21,95, 95% ДИ 2,45–196,30, $p=0,006$), цереброваскулярными событиями (ОР 2,10, 95% ДИ 1,10–4,00, $p=0,024$) и незначительно – с ССС (ОР 2,58, 95% ДИ 0,97–6,86, $p=0,059$).

При оценке корреляции между частотой ССС и изменениями СКФ было показано, что частота ССС увеличивалась по мере снижения СКФ как в группе более интенсивной терапии ($p=0,0024$), так и в группе менее интенсивной терапии ($p=0,0002$). Эта тенденция была более выраженной у пациентов с исходными значениями СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² при снижении СКФ на 20% и более ($p=0,0002$ для группы более интенсивной терапии и $p=0,0001$ для группы менее интенсивной терапии). А у пациентов с исходной СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² не было отмечено существенных различий между значениями СКФ и частотой ССС ($p=0,4$). При оценке всей популяции пациентов между двумя группами лечения (более интенсивной и менее интенсивной терапией) в отношении изменений СКФ и частоты развития ССС значимого различия обнаружено не было ни в группе с исходной СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м², ни в группе с исходной СКФ < 60 мл/мин/1,73 м². Таким образом, субанализ, проведенный в исследовании JATOS, показал, что частота ССС у пожилых пациентов выше в подгруппе с протеинурией или со сниженной СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² и, вероятно, не зависит от системного АД.

Как всегда, особняком стоят результаты анализа подгрупп пациентов с ХБП исследования SPRINT [6]. Он включил в себя 2646 участников (28,3%) из общей когорты ($n=9361$), имеющих ХБП на момент начала исследования. Средний возраст участников составил 71,9 \pm 9,3 года, а 43,9% из них были 75 лет и старше. Среднее АД на момент начала исследования составляло 139,2 \pm 16,1/74,9 \pm 12,2 мм рт. ст. Пациенты были разделены на 2 группы: группу интенсивного снижения АД (целевой уровень САД < 120 мм рт. ст., $n=1330$) и группу стандартной АГТ (целевой уровень САД < 140 мм рт. ст., $n=1316$). Медиана периода наблюдения составила 3,3 года. Первичная комбинированная сердечно-сосудистая конечная точка была достигнута у 112 пациентов в группе интенсивного снижения АД и у 131 пациента – в группе стандартного снижения АД (ОР 0,81; 95% ДИ 0,63–1,05). В группе интенсивного снижения АД также выявлен более низкий риск смертности от всех причин (ОР 0,72; 95% ДИ 0,53–0,99). Снижение СКФ $\geq 50\%$ от исходного уровня или развитие терминальной почечной недостаточности (первичная почечная конечная точка) наблюдалось у 15 пациентов в группе интенсивного снижения АД и у 16 пациентов в группе стандартного снижения АД (ОР 0,90, 95% ДИ 0,44–1,83). После первых 6 мес лечения в группе интенсивного снижения АД отмечена несколько более высокая скорость снижения СКФ (-0,47 против -0,32 мл/мин/1,73 м² в год, $p<0,03$) в сравнении с группой стандартного снижения АД. Между двумя группами лечения не было выявлено различий в общем количестве серьезных неблагоприятных событий и неблагоприятных событий, связанных с гипотонией, синкопальными состояниями, брадикардией, падениями, гипонатриемией, гипернатриемией или ортостатической гипотонией. Тем не менее обнаружен повышенный риск развития гипокалиемии (ОР 1,87, 95% ДИ 1,02–3,34), гиперкалиемии (ОР 1,36, 95% ДИ 1,01–1,82) и острого почечного повреждения (ОР 1,46, 95% ДИ 1,10–1,95) в группе интенсивного снижения АД по сравнению с группой стандартного снижения АД. Авторы исследования SPRINT сделали вывод о том, что среди пациентов с ХБП и АГ без СД целевые значения САД < 120 мм рт. ст. по сравнению с САД < 140 мм рт. ст. снижают риск развития основных ССС и смертности от всех причин без изменения СКФ или частоты снижения СКФ $\geq 50\%$ от исходного уровня или развития терминальной почечной недо-

статочности. Однако, о чем уже многократно говорилось выше, в этом исследовании был использован другой метод измерения АД; приводимые цифры АД в исследовании SPRINT не соответствуют таковым при рутинном измерении АД.

Таким образом, результаты клинических исследований и метаанализов крайне противоречивы: в некоторых из них у больных с ХБП обнаружены преимущества снижения АД < 130 мм рт. ст. в плане снижения смертности, сердечно-сосудистого риска и темпов прогрессирования ХБП, а в других

исследованиях подобных преимуществ выявить не удалось. Для окончательного ответа на вопрос о целесообразности снижения АД у больных с ХБП < 130 мм рт. ст. необходимо проведение крупных специально спланированных РКИ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39 (33): 3021–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
- Jafar TH, Stark PC, Schmid CH et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139: 244–52.
- Upadhyay A, Earley A, Haynes SM, Uhlig K. Systematic review: blood pressure target in chronic kidney disease and proteinuria as an effect modifier. *Ann Intern Med* 2011; 154: 541–8.
- Sim JJ, Shi J, Kovesdy CP et al. Impact of achieved blood pressures on mortality risk and end-stage renal disease among a large, diverse hypertension population. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 588–97.
- Malhotra R, Nguyen HA, Benavente O et al. Association Between More Intensive vs Less Intensive Blood Pressure Lowering and Risk of Mortality in Chronic Kidney Disease Stages 3 to 5: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2017; 177 (10): 1498–505. DOI: 10.1001/jamainternmed.2017.4377
- Cheung AK, Rahman M, Reboussin DM et al. Effects of Intensive BP Control in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28 (9): 2812–23. DOI: 10.1681/ASN.2017020148
- 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; 288 (19): 2421–31.
- Toto RD, Mitchell HC, Smith RD et al. "Strict" blood pressure control and progression of renal disease in hypertensive nephrosclerosis. *Kidney Int* 1995; 48 (3): 851–9.
- Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015; 373 (22): 2103–16.
- Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23 (Suppl. 2): B54–B64.
- Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int* 2002; 61 (3): 1086–97.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317 (7160): 703–13.
- Heerspink HJ, Ninomiya T, Perkovic V et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Eur Heart J* 2010; 31 (23): 2888–96.
- Cushman WC, Evans GW, Byington RP et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362 (17): 1575–85.
- Lonn EM, Bosch J, López-Jaramillo P et al; HOPE-3 Investigators. Blood-pressure lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016; 374 (21): 2009–20.
- Beckett NS, Peters R, Fletcher AE et al; Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358 (18): 1887–98.
- Klahr S, Levey AS, Beck GJ et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Engl J Med* 1994; 330 (13): 877–84.
- Mant J, McManus RJ, Roalson A et al. Different systolic blood pressure targets for people with history of stroke or transient ischaemic attack: PAST-BP (Prevention After Stroke–Blood Pressure) randomised controlled trial. *BMJ* 2016; 352: i708.
- Ruggenenti P, Perna A, Loriga G et al. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365 (9463): 939–46.
- Schrier R, McFann K, Johnson A et al. Cardiac and renal effects of standard versus rigorous blood pressure control in autosomal-dominant polycystic kidney disease: results of a seven-year prospective randomized study. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 (7): 1733–9.
- SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *SHEP Cooperative Research. JAMA* 1991; 265 (24): 3255–64.
- Benavente OR, Coffey CS, Conwit R et al; SPS3 Study Group. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. *Lancet* 2013; 382 (9891): 507–15.
- Staessen JA, Fagard R, Thijs L et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997; 350 (9080): 757–64.
- Tsai WC, Wu HY, Peng YS et al. Association of Intensive Blood Pressure Control and Kidney Disease Progression in Nondiabetic Patients With Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2017; 177 (6): 792–9. DOI: 10.1001/jamainternmed.2017.0197
- Hayashi K, Saruta T, Goto Y et al. Impact of renal function on cardiovascular events in elderly hypertensive patients treated with efonidipine. *Hypertens Res* 2010; 33 (11): 1211–20.

Информация об авторах / Information about the authors

Остроумова Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. клинической фармакологии и фармакотерапии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» – ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр». E-mail: ostromova.olga@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Olga D. Ostromova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: ostromova.olga@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Черняева Марина Сергеевна – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних болезней и профилактической медицины ФГБУ ДПО ЦГМА. E-mail: Pilya.ru@mail.ru

Marina S. Cherniaeva – Cand. Sci. (Med.), Central State Medical Academy. E-mail: Pilya.ru@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.03.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 09.09.2019