

О целевых значениях артериального давления у больных ХБП

(Обзор литературы)

В.М. Ермоленко, Н.Н. Филатова

Кафедра нефрологии и гемодиализа ГОУ ДПО РМАПО Росздрава, Москва

On the target blood pressure in patients with CKD

Review

V.M. Ermolenko, N.N. Filatova

Chair of Nephrology and Haemodialysis of the Russian Academy of Postgraduate Medical Education, Ministry of Health, Moscow

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, артериальное давление, целевые значения, сердечно-сосудистый риск, нефропротекция, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II.

В кратком обзоре обсуждаются вопросы целевых значений АД у больных хронической болезнью почек. Анализ немногочисленных рандомизированных контролируемых исследований свидетельствует, что декларируемые в зарубежных и отечественных рекомендациях целевые значения АД (<130/80 мм рт. ст.) оптимальны в плане замедления прогрессирования нефропатий и профилактики сердечно-сосудистых осложнений. В то же время умеренные отклонения у некоторых категорий пациентов от целевых значений АД не влияют на прогноз, тогда как чрезмерная антигипертензивная терапия чревата развитием серьезных осложнений.

The short review discusses the target blood pressure (BP) in patients with chronic kidney disease (CKD). Analysis of a few randomized controlled trials indicates that the target BP of <130/80 mm Hg that is declared in international and Russian national recommendations are optimal for slowing down the progression of nephropathy and cardiovascular complications. On the other hand moderate deviations from the target BP values for some categories of patients do not affect the prognosis while an extreme antihypertensive therapy could be associated with the development of serious complications.

Key words: chronic kidney disease, nephroprotection, blood pressure, target values, cardiovascular risk, ACE inhibitors, blockers receptors of angiotensin II.

Согласно международным и российским рекомендациям по диагностике и лечению артериальной гипертензии (2008) [1], под термином «артериальная гипертензия» подразумевается повышение АД при гипертонической болезни и симптоматических артериальных гипертензиях, причем вместо термина «гипертоническая болезнь» часто используется термин «артериальная гипертензия» (АГ).

По степени повышения АД может быть оптимальным, нормальным и повышенным, включая 3 степени повышения. Отдельно выделяют систолическую АГ, свойственную людям пожилого возраста, но наиболее опасную в плане поражения органов-мишеней [14, 16] – почек со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ), сердца с развитием гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) [8, 10, 42], ЦНС и стойкой утраты работоспособности [20].

В разделе 7 рекомендаций «Особенности лечения АГ у отдельных групп больных» указаны целевые цифры АД у больных АГ и сахарным диабетом (СД), АГ и метаболическим синдромом, АГ и ИБС, АГ и хронической сердечной недостаточностью (ХСН), хронической обструктивной болезнью

легких и т. д. У больных с заболеванием почек целевые значения АД должны быть <130/80 мм рт. ст., а при массивной протеинурии и еще ниже.

Гипертензия и диабет являются основными предикторами нарушения функции почек и развития в дальнейшем терминальной почечной недостаточности (ТПН), что стало очевидным еще в прошлом веке. В США, по данным Рабочей группы National High Blood Pressure Education Program (1991) [28], в период с 1983-го по 1987 г. число больных с ТПН вследствие диабета и АГ увеличилось на 200% и 150%, в то время как частота других осложнений гипертензии – инфаркта миокарда и инсульта снизилась на 25%, причем отмечена прямая зависимость между величиной систолического и диастолического АД (САД и ДАД) и частотой дисфункции почек.

О неблагоприятном влиянии неконтролируемой гипертензии на почечные исходы и развитие сердечно-сосудистых осложнений (ССО) свидетельствуют данные многочисленных исследований. Согласно Shulman и соавт. (1989) [37], за 5-летний период повышение креатинина сыворотки от

Адрес для переписки: 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5, корп. 20. Кафедра нефрологии и гемодиализа ГОУ ДПО РМАПО Росздрава

Телефон: (495) 945-49-01. Ермоленко Валентин Михайлович

E-mail: nephrology@mail.ru

исходно нормального уровня до 2,0 мг/дл наблюдалось у 1,5% больных с ДАД от 90 до 104 мм рт. ст., у 3,5% с ДАД от 105 до 114 мм рт. ст. и у 55% при ДАД свыше 115 мм рт. ст. По данным Perry и соавт. (1995) [32], обобщивших результаты обследования 6182 больных и 5730 черных ветеранов с АГ, наблюдавшихся в течение 15 лет, при САД от 165 до 180 мм рт. ст. риск развития ТПН повышался в 2,8 раза, а при САД >180 мм рт. ст. – в 7,6 раза. Именно САД и жесткости сосудов придается в настоящее время основное значение в поражении органов-мишеней, включая почки [7, 17, 19, 29], а согласно Mule и соавт. (2008) [27], жесткость артерий обратно коррелирует с СКФ.

В исследовании MFRIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) при наблюдении в течение 16 лет мужчин среднего возраста повышение АД оказалось строгим предиктором развития ТПН, тогда как агрессивная антигипертензивная терапия замедляла прогрессирование нефропатий, в том числе у больных СД 1-го типа [21, 30], и даже улучшала функцию почек. Так, Стаценко и соавт. (2009) [2] лечили в течение 12 мес. 40 больных пожилого и старческого возраста (74,9 года) с АГ индапамидом или индапамидом в сочетании с лизиноприлом. У пациентов с контролируемой АГ уровень креатинина сыворотки снизился на 12,9%, а СКФ повысилась на 15,8%.

В исследовании PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) снижение АД со 141/83 мм рт. ст. до 132/79 мм рт. ст. у больных с инсультом уменьшало сердечно-сосудистую морбидность и летальность [34]. Такой же уровень АД признан оптимальным у больных ИБС (исследования EUROPA – The European trial on reduction of cardiac events with perindopril in stable coronary artery disease и INVEST – International Verapamil-Trandolapril Study) [13, 31], хотя наилучший протективный эффект наблюдался при АД 119/84 мм рт. ст. [26].

Результаты мета-анализа, проведенного Staessen и соавт. (2000) [39], включающего данные исследования SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) и Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe trial), показали, что снижение САД на фоне антигипертензивной терапии позволило уменьшить общую смертность на 18%, риск ССО – на 26%, мозгового инсульта – на 30%, коронарных эпизодов – на 26%. Подведение итогов UKDPS, проспективного исследования по диабету 2-го типа в Великобритании, убедительно продемонстрировало, что антигипертензивная и гипогликемическая терапия замедляет прогрессирование ДН [40].

В исследовании MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), в котором у 25% больных был наследованный поликистоз почек, более высокие средние значения АД ассоциировались с более быстрым снижением клиренса креатинина [33], в то время как низкие значения среднего АД (≤ 92 мм рт. ст.) хотя субъективно хуже воспринимались больными, предупреждали развитие сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Среднее АД ≤ 107 мм рт. ст. сочеталось у больных с увеличением в 1,35 раза сердечно- и церебрально-сосудистых осложнений [24].

Таким образом, зависимость между величиной АД и риском развития как ССО, так и недостаточности почек характерна для больных АГ и пациентов с диабетической (Björk S. et al., 1986) [6] и недиабетическими нефропатиями [4, 15]. В то же время целевые значения САД 130 или 140 мм рт. ст., как оказалось, заметно не влияют на темпы снижения СКФ.

В исследовании Cardio-Sis [41], проводившемся в 44 клинических центрах Италии с охватом 1111 больных АГ, целевыми значениями САД были ≤ 130 или 140 мм рт. ст. Различия

в цифрах АД составило между группами 3,8/1,5 мм рт. ст. и в частоте ЭКГ признаков ГЛЖ при 2-летнем наблюдении 5,6% (11,4 против 17%), что сопровождалось уменьшением риска развития ГЛЖ на 37%, ССО – на 50%, однако снижение СКФ было у больных обеих групп практически одинаковым.

По данным Lewis и соавт. (1999) [25], у больных СД 1-го типа с начальной СКФ 62 мл/мин/1,73 м² ее снижение не различалось при среднем АД <92 мм рт. ст. (интенсивная антигипертензивная терапия) и 100–107 мм рт. ст. (стандартная антигипертензивная терапия). В исследовании ABCD (Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes) в течение 5 лет наблюдали 950 больных СД 2-го типа, как с нормальным (125/75 мм рт. ст.), так и повышенным (138/78 мм рт. ст.) АД. У пациентов с микроальбуминурией (МАУ) и без СКФ за период наблюдения оставалась стабильной, в то время как у больных с протеинурией (>300 мг/сут) СКФ снижалась в среднем на 5 мл/мин в 1 год вне зависимости от величины АД [12]. В исследовании ABCD-2 129 больных СД в течение 2 лет получали или плацебо, или валсартан. К концу периода наблюдения у первых АД равнялось 124/80 мм рт. ст. и у вторых – 118/75 мм рт. ст. Различий в клиренсе креатинина у больных не отмечено [11].

Анализ результатов исследования ONTARGET (The ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) [38] показал, что у больных с атеросклеротическим поражением сосудов снижение САД <130 мм рт. ст. сопровождалось значимым уменьшением числа инсультов, в то время как встречаемость инфаркта миокарда и общая летальность не изменились или увеличились. Равным образом комбинированная терапия не замедляла прогрессирования нефропатий.

Рандомизированных контролируемых исследований (RCT), посвященных целевым значениям АД у больных ХБП, проведено недостаточно.

Jafar и соавт. (2003) [18] провели мета-анализ 11 RCT с охватом 1860 больных с недиабетической нефропатией, лечившихся как с использованием, так и без применения иАПФ. Эффективность лечения оценивали по предупреждению удвоения креатинина сыворотки или начала заместительной почечной терапии. За период наблюдения (2,2 г) прогрессирование нефропатии наблюдали у 311 больных. Основными детерминантами прогрессирования при мультивариантном анализе являлись САД и протеинурия. Максимально медленное ухудшение функции почек наблюдалось при САД от 110 до 129 мм рт. ст. и протеинурии менее 2,0 г/сут. При САД >130 мм рт. ст. риск прогрессирования увеличивался в 1,83 раза, но оказался максимальным при САД менее 100 мм рт. ст. При повышении экскреции белка до 2,9 г/сут риск прогрессирования возрастал до 2,54 и до 4,77 при протеинурии более 6,0 г/сут.

В то же время в исследованиях MDRD и AASK (The African American Study of Kidney Disease and Hypertension) у больных, как с целевыми, так и более высокими цифрами АД скорость снижения клубочковой фильтрации не различалась [3, 22]. В исследовании REIN-2 (Ramipril Efficacy In Nephropathy 2) среди 338 участников терминальная уремия в течение 36 мес. наблюдения развивалась у больных с АД <130/80 мм рт. ст. и ДАД <90 мм рт. ст. [35].

Приведенные данные свидетельствуют о том, что у больных с нефропатиями для замедления и предупреждения ухудшения функции почек желательнее добиваться целевых значений АД, что, однако, не гарантирует достижения поставленных целей. В то же время разумные отклонения от рекомендованных значений заметно не влияют на темпы

прогрессирования. Более того, избыточное снижение ДАД в попытках достижения целевых значений, как продемонстрировано в исследовании IDNT (The Irbesartan in Diabetic Nephropathy Trial), чревато учащением инфаркта миокарда с развитием ХСН [5], поскольку зависимость между ДАД и ССО (как у больных ХБП, так и в ее отсутствие) носит J-образный характер [23, 26].

Особая осторожность при достижении целевых значений АД должна соблюдаться у больных ХБП с автономной дисфункцией, у пациентов с ортостатической гипотензией, цереброваскулярной болезнью, атеросклерозом периферических сосудов. Полагают, что для больных повышенного сердечно-сосудистого риска оптимальными значениями САД являются 130–150 мм рт. ст. [38].

Вопросы либерализации АД и других целевых значений обсуждаются не только кардиологами и нефрологами. Согласно Schernthaner и соавт. (2010) [36] и Currie и соавт. (2010) [9], у больных диабетом 2-го типа и ССО выживаемость пациентов с HbA1c около 7,5% была выше, чем при общепринятых целевых значениях в 6,5–7%. В каждом отдельном случае целевые значения должны быть индивидуальны. Основоположник отечественной терапии М.Я. Мудров еще в XIX веке писал, что «лечить следует не болезнь, но больного».

Литература

1. *Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (третий пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008. Т. 3 (приложение 2). С. 1–30.*
2. *Стаценко М.Е., Щербак Т.Г., Беленкова С.В., Спорова О.Е. Длительная терапия индапамидом больных артериальной гипертензией пожилого и старческого возраста: возможности кардионепротекции и влияние на качество жизни // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2009. № 5. С. 22–27.*
3. *Agodoa L., Appel L., Bakris G. et al. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: a randomized controlled trial // JAMA. 2001. Vol. 285 (21). P. 2719–2728.*
4. *Alvstrand A., Gutierrez A., Bucht H., Bergstrom J. Reduction of blood pressure retards the progression of chronic renal failure in man // NDT. 1988. Vol. 3. P. 624–631.*
5. *Berl T., Hunsicker L., Lewis J. et al. Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial // J. Am. Soc. Nephrol. 2005. Vol. 16. P. 2170–2179.*
6. *Bjorck S., Nyberg G., Mules H. et al. Beneficial effects of angiotensin converting enzyme inhibition on renal function in patients with diabetic nephropathy // Br. Med. J. 1986. Vol. 293. P. 471–474.*
7. *Chobanian A., Bakris G., Black H. et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure // Hypertension. 2003. Vol. 42. P. 1206–1252.*
8. *Cicconetti D., Morelli S., Ottaviani L. et al. Blunted nocturnal fall in blood pressure and left ventricular mass in elderly individuals with recently diagnosed isolated systolic hypertension // Am. J. Hypertens. 2003. Vol. 16. P. 900–905.*
9. *Currie C., Peters J., Tynan A. et al. Survival as a function of HbA1c in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study // Lancet. 2010. Vol. 375. P. 481–489.*
10. *Domrongkitchai P., Sritara P., Kityakara C. et al. Risk factors for development of decreased kidney function in a southeast Asia population: a 12-year cohort study // J. Am. Soc. Nephrol. 2005. Vol. 16. P. 791–799.*
11. *Estacio R., Coll J., Tran Z., Schrier R. Effect of intensive blood pressure control with valsartan on urinary albumin excretion in normotensive patients with type 2 diabetes // Am. J. Hypertens. 2006. Vol. 19. P. 1241–1248.*
12. *Estacio R., Jeffers B., Gifford N., Schrier D. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes // Diabetes Care. 2003. Vol. 23. P. 54–64.*
13. *Fox K. European trial on reduction of cardiac events with perindopril in stable coronary Artery disease Investigators // Lancet. 2003. Vol. 362. P. 782–788.*
14. *Gerber L., Shmukler C., Alderman M. Differences in urinary albumin excretion rate between normotensive and hypertensive white and nonwhite subjects // Arch. Intern. Med. 1992. Vol. 152. P. 373–377.*
15. *Hannedouche T., Albouze G., Chauveau P. et al. Effects of blood pressure and antihypertensive treatment on progression of advanced chronic renal failure // Am. J. Kidney Dis. 1993. Vol. 21. P. 131–137.*
16. *Hozawa A., Ohkubo T., Nagai K. et al. Prognosis of isolated systolic and isolated diastolic hypertension as assessed by self-measurement of blood pressure at home // Arch. Intern. Med. 2000. Vol. 160. P. 3301–3306.*
17. *Ilyas B., Dhaun N., Markie D. et al. Renal function is associated with arterial stiffness and predicts outcome in patients with coronary artery disease // QJM. 2009. Vol. 102. P. 183–191.*
18. *Jafar T., Stark P., Schmid C. 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. Vol. 139. P. 244–252.*
19. *K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease // Am. J. Kidney Dis. 2004. Vol. 43. P. 1–90.*
20. *Kark L., Karnehed N., Rasmussen D. Blood pressure in young adulthood and late disability pension. A population-based study in 867672 men from Sweden // Blood Press. 2007. Vol. 16. P. 362–366.*
21. *Klag M., Whelton P., Randall B. et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. N. Engl. J. Med. // 1996. Vol. 334. P. 13–18.*
22. *Klahr S., Levey A., Beck G. et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease // N. Engl. J. Med. 1994. Vol. 330. P. 877–884.*
23. *Kovesdy C., Trivedi B., Kalantar-Zadeh K., Anderson J. Association of low blood pressure with increased mortality in patients with moderate to severe chronic kidney disease // NDT. 2006. Vol. 21. P. 1257–1262.*
24. *Lazarus M., Bourgoignie J., Buckalew V. et al. Achievement and safety of a low blood pressure goal in chronic renal disease // Hypertension. 1997. Vol. 29. P. 641–650.*
25. *Lewis J., Berl T., Bain R. et al. Effect of intensive blood pressure control on the course of type 1 diabetic nephropathy // Am. J. Kidney Dis. 1999. Vol. 34. P. 809–817.*
26. *Messerli F., Mancia G., Conti C. et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? // Ann. Intern. Med. 2006. Vol. 144. P. 884–893.*
27. *Mule G., Cottone S., Cusimano P. et al. Inverse relationship between ambulatory arterial stiffness index and glomerular filtration rate in arterial hypertension // Am. J. Hypertens. 2008. Vol. 21. P. 35–40.*
28. *National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on hypertension and chronic renal failure // Arch. Intern. Med. 1991. Vol. 151. P. 1280–1287.*
29. *Palmer B. Management of hypertension in patients with chronic kidney disease and diabetes mellitus // Am. J. Med. 2008. Vol. 121. P. 16–22.*
30. *Parving H., Andersen A., Smidt U. et al. Effect of antihypertensive treatment on kidney function in diabetic nephropathy // BMJ. 1987. Vol. 294. P. 1443–1447.*
31. *Pepine C., Handberg E., Cooper-DeHoff R. et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial // JAMA. 2003. Vol. 290. P. 2805–2816.*
32. *Perry H., Miller P., Fornoff J. et al. Early predictors of 15-year end-stage renal disease in hypertensive patients // Hypertension. 1995. Vol. 25. P. 587–594.*
33. *Peterson J., Adler S., Burkart J. et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study // Ann. Intern. Med. 1995. Vol. 123. P. 754–762.*
34. *PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack // Lancet. 2001. Vol. 358. P. 1033–1041.*
35. *Ruggenti 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. Vol. 365. P. 939–946.*
36. *Schernthaner G., Barnett A., Betteridge D. et al. Is the ADA/EASD algorithm for the management of type 2 diabetes (January 2009) based on evidence or opinion? A critical analysis // Diabetologia. 2010. Vol. 53. P. 1258–1269.*
37. *Shulman N., Ford C., Hall W. et al. Prognostic value of serum creatinine and effect of treatment of hypertension on renal function. Results from the hypertension detection and follow-up program. The hypertension detection and follow-up program cooperative group // Hypertension. 1989. Vol. 13. P. 180–193.*

38. Sleight P., Redon J., Verdecchia P. et al. Prognostic value of blood pressure in patients with high vascular risk in the ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial study // J. Hypertens. 2009. Vol. 27. P. 1360–1369.

39. Staessen J., Gasowski J., Wong J. et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials // Lancet. 2000. Vol. 355. P. 865–872.

40. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes // BMJ. 1998. Vol. 317. P. 703–720.

41. Verdecchia D., Staessen J., Angeli F. et al. Cardio-Sis investigators. Usual versus tight control of systolic blood pressure in non-diabetic patients with hypertension (Cardio-Sis): an open-label randomized trial // Lancet. 2009. Vol. 374. P. 525–533.

42. Young J., Klag M., Muntmer P. et al. Blood pressure and decline in kidney function from the Systolic Hypertension in Elderly Program (SHEP) // J. Am. Soc. Nephrol. 2002. Vol. 13. P. 2776–2782.

Получено 27.09.2010 – принято к печати 23.11.2010