

## Ориентация на центральное АД – перспективный подход к ведению пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией, сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек

В.С. Черноморец, Е.А. Троицкая, Ж.Д. Кобалава

Кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С. Моисеева Медицинского института ФГАОУ ВО “Российский университет дружбы народов”, Москва

**Для корреспонденции:**  
В.С. Черноморец,  
117292, Москва, ул.  
Вавилова, д. 61. vika.  
chernomoretts.91@mail.ru.

**Для цитирования:**  
Черноморец В.С.,  
Троицкая Е.А., Кобалава  
Ж.Д. Ориентация на  
центральное АД – пер-  
спективный подход к  
ведению пациентов с  
неконтролируемой арте-  
риальной гипертензией,  
сахарным диабетом 2  
типа и хронической  
болезнью почек. Клин  
фармакол тер 2020;  
29(2):40-46 [Cherno-  
morets VS, Troitskaya EA,  
Kobalava ZhD. Central BP  
guided therapy – a promi-  
sing approach to antihy-  
pertensive treatment in  
patients with arterial  
hypertension, type 2 dia-  
betes, and chronic kidney  
disease. Clin Pharmacol  
Ther = Klinicheskaya far-  
makologiya i terapiya  
2020;29(2):40-46 (In  
Russ.)]. DOI 10.32756/  
0869-5490-2020-2-40-46.

**Цель.** Сравнение эффективности коррекции комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ) у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией, сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек 3 стадии по уровню АД в плечевой артерии или центрального АД.

**Материал и методы.** В открытое рандомизированное одноцентровое исследование включено 60 пациентов, у которых измеряли клиническое периферическое и центральное АД и проводили суточное мониторирование АД (СМАД). Пациенты были рандомизированы на две группы в соотношении 1:1. У пациентов основной группы дозы антигипертензивных препаратов титровали на основании центрального АД, контрольной группы – на основании периферического АД. Всем больным назначали фиксированные комбинации индапамид/периндоприл или амлодипин/индапамид/периндоприл в разных дозах в зависимости от уровня АД. Целевым уровнем периферического АД считали <140/85 мм рт. ст., целевой уровень центрального АД определяли в зависимости от возраста и пола. Продолжительность исследования составила 6 месяцев.

**Результаты.** Через 1 мес увеличение дозы антигипертензивных препаратов потребовалось у 93% пациентов обеих групп, через 3 мес – у 13% и 37% пациентов основной и контрольной групп, соответственно ( $p=0,07$ ). Медиана снижения периферического систолического АД через 6 мес в двух группах составила 25 и 27 мм рт. ст., центрального – 28 и 26 мм рт. ст., соответственно. Целевое АД было достигнуто в 97% и 93% случаев.

**Заключение.** При сопоставимом влиянии на клиническое периферическое и центральное АД, в основной группе отмечена тенденция к более быстрому достижению целевого АД и снижению частоты использования максимальных доз трехкомпонентной АГТ.

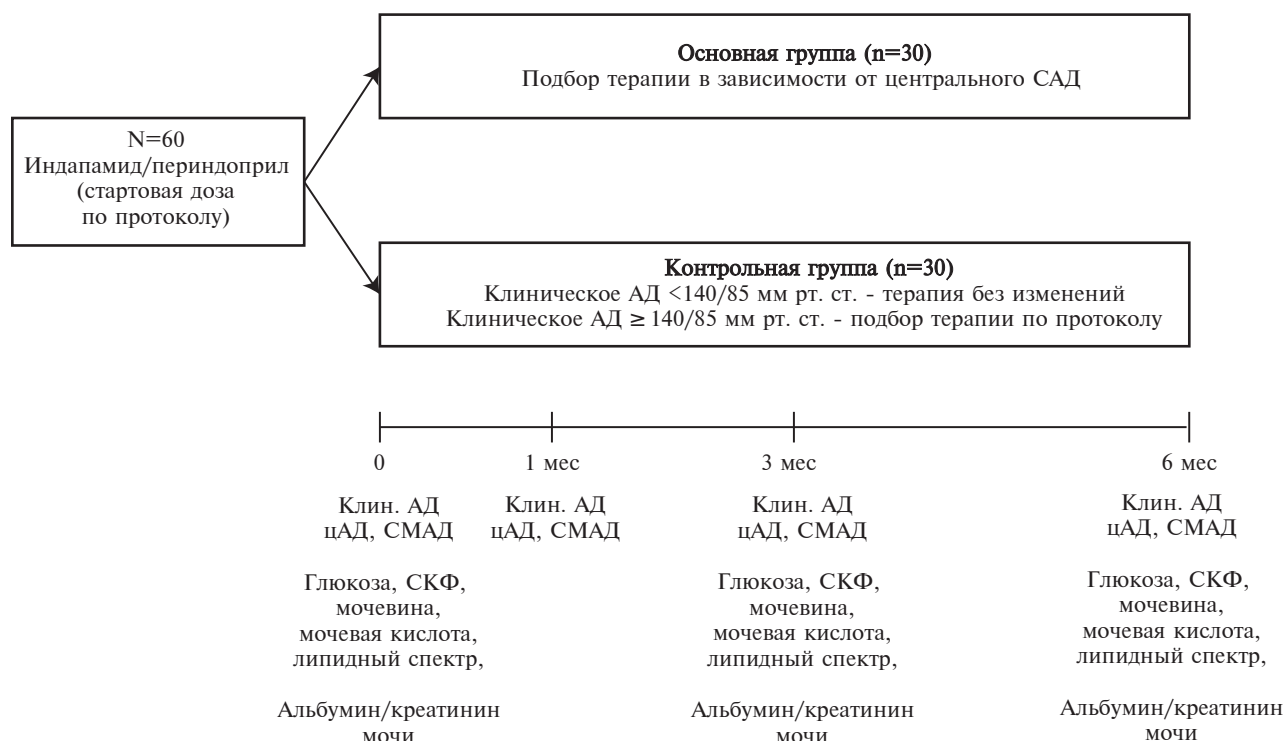
**Ключевые слова.** Артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек, сахарный

*диабет, центральное АД, антигипертензивная терапия, фиксированная комбинация.*

Артериальная гипертензия (АГ) – один из наиболее важных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Закономерные последствия АГ включают в себя хроническую сердечную недостаточность, ишемическую болезнь сердца (ИБС), инсульт и снижение функции почек [2-4]. Лечение АГ имеет особое значение у пациентов с сахарным диабетом (СД) как для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, так и снижения риска прогрессирования хронической болезни почек (ХБП). Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) замедляют прогрессирование нефропатии и предотвращают появление альбуминурии более эффективно, чем другие антигипертензивные средства. В связи с этим они являются препаратами первой линии при лечении АГ у пациентов с СД и ХБП, у которых терапию необходимо начинать с фиксированной комбинации, включающей помимо ингибитора АПФ/БРА блокатор кальциевых каналов или диуретик [5-8].

Сочетание СД и ХБП повышает риск развития неблагоприятных исходов у больных с АГ [8-11] и затрудняет подбор эффективной антигипертензивной терапии (АГТ), обеспечивающей достижение целевого АД [12,13]. Высказано предположение, что центральное (аортальное) АД более тесно ассоциируется с поражением органов-мишеней [14], общей и сердечно-сосудистой смертностью, чем периферическое АД [15]. В исследовании BP GUIDE были показаны эффективность и безопасность подбора АГТ на основании значений центрального АД у пациентов с неосложненной АГ [16].

В многочисленных исследованиях изучалось влияние различных классов антигипер-



**Рис. 1. Дизайн исследования.** СКФ – скорость клубочковой фильтрации, СМАД – суточное мониторирование АД, цАД – центральное АД

тензивных препаратов на центральное систолическое АД (САД). Хотя эти исследования были небольшими, различались по продолжительности лечения и методам оценки центрального САД, в целом при применении ингибиторов АПФ обнаружена тенденция к снижению центрального САД, в то время как в отношении других классов препаратов данные оказались более противоречивыми [17-20]. Эффективность антигипертензивной стратегии, ориентированной на уровень центрального АД, у пациентов с СД 2 типа и ХБП ранее не изучалась.

Целью исследования было сравнение эффективности коррекции комбинированной АГТ у пациентов с неконтролируемой АГ, СД 2 типа и ХБП 3 стадии по уровню центрального АД или АД в плечевой артерии.

### Материал и методы

В открытое рандомизированное одноцентровое исследование включали пациентов старше 18 лет с сочетанием СД 2 типа, ХБП (скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле СКД-ЕРІ 30-60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и эссенциальной АГ, не леченной или не контролируемой на фоне стабильной моно- или комбинированной АГТ в течение предыдущих трех месяцев. Критериями не включения были возраст старше 80 лет, систолическое и диастолическое АД ≥ 180 и/или 110 мм рт. ст., сердечно-сосудистые заболевания, связанные с атеросклерозом, фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса, альбуминурия >300 мг/г креатинина в разовой порции мочи, женщины репродуктивного возраста, индивидуальная непереносимость ингибиторов АПФ, тиазидных и тиазидоподобных диуретиков или блокаторов кальциевых каналов.

Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании, протокол которого был одобрен Комитетом по Этике Медицинского института РУДН (протокол №10/17).

У всех пациентов измеряли клиническое периферическое и центральное АД и проводили суточное мониторирование АД (СМАД) и обычное лабораторное обследование (рис. 1). Продолжительность исследования составила 6 мес.

**Измерение АД.** Периферическое офисное АД измеряли с помощью валидированного автоматического сфигмоманометра в положении сидя после 10-минутного отдыха. Анализировали среднее значение трех измерений с интервалом 3-5 минут. На первом визите АД измеряли на обеих руках, в дальнейшем – на руке с более высокими значениями АД. Для измерения центрального систолического и диастолического АД (ДАД) и оценки суточного профиля АД применяли валидированный осциллометрический прибор BPLab Vasotens (ООО “Петр Телегин”, Нижний Новгород).

**ТАБЛИЦА 1. Алгоритм выбора стартовой дозы комбинации индапамид/периндоприл**

Сценарий	Доза, мг
<ul style="list-style-type: none"> <li>САД 140-159 и/или ДАД 85-99 мм рт.ст. и/или</li> <li>Отсутствие АГТ ранее или монотерапия</li> </ul>	0,625/2,5
<ul style="list-style-type: none"> <li>САД 160-179 и/или ДАД 100-109 мм рт.ст. и/или</li> <li>Отсутствие АГТ или двухкомпонентная АГТ (свободная или фиксированная комбинация) в средних дозах</li> </ul>	1,25/5
<ul style="list-style-type: none"> <li>Двухкомпонентная АГТ в максимальных дозах и/или</li> <li>Трехкомпонентная терапия в минимальных или средних дозах</li> </ul>	2,5/10

Примечание: АГТ – антигипертензивная терапия, ДАД – диастолическое АД, САД – систолическое АД

**ТАБЛИЦА 2. Целевые значения центрального САД (мм рт. ст.) в зависимости от пола и возраста**

Пол	Возраст, лет						
	<20	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79
Муж.	103-111	105-113	109-118	113-122	115-124	117-126	118-127
Жен.	98-107	101-110	105-116	109-120	115-126	118-128	119-128

**ТАБЛИЦА 3. Изменение АГТ в зависимости от центрального САД**

Сценарий	Доза
<ul style="list-style-type: none"> <li>Клиническое периферическое АД в пределах целевых значений или выше</li> <li>СМАД в пределах целевых значений или выше</li> <li>Центральное САД выше целевых значений</li> </ul>	Увеличение дозы
<ul style="list-style-type: none"> <li>Клиническое периферическое АД в пределах целевых значений или выше</li> <li>СМАД в пределах целевых значений или выше</li> <li>Центральное САД в пределах целевых значений или ниже</li> </ul>	Без изменений
<ul style="list-style-type: none"> <li>Клиническое периферическое АД в пределах целевых значений или выше</li> <li>СМАД в пределах целевых значений</li> <li>Центральное САД ниже целевых значений</li> </ul>	Снижение дозы

*Принципы назначения и коррекции антигипертензивной терапии.* Всем пациентам исходно назначали фиксированную комбинацию периндоприл/индапамид. Доза определялась исходным периферическим АД и количеством антигипертензивных препаратов, принимаемых до включения в исследование (табл. 1). Далее пациентов рандомизировали на две группы в соотношении 1:1 методом конвертов. В основной группе титрование дозы антигипертензивных препаратов проводили на основании значений центрального САД, в контрольной – на основании значений периферического АД. Целевым значением периферического АД считали <140/85 мм рт. ст. (исследование было начато до выхода рекомендаций по лечению АГ Европейского общества кардиологов/Европейского общества артериальной гипертонии 2018 г.). Целевое центральное систолическое АД определяли в зависимости от

возраста и пола по нормативам А. Herbert и соавт. (табл. 2) [21].

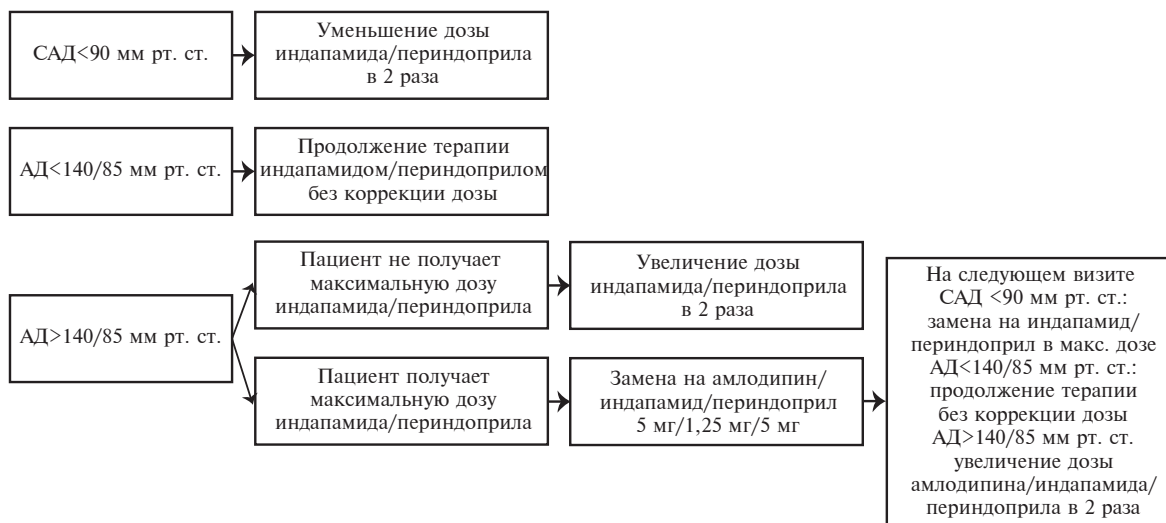
Коррекция дозы препарата осуществлялась через 1, 3 и 6 мес от начала терапии. Алгоритм изменения дозы препаратов в контрольной группе изображен на рис. 2. В основной группе изменение терапии осуществлялось в зависимости от значений центрального САД и среднего периферического АД за сутки аналогично сценариям, использовавшимся в исследовании BP GUIDE (табл. 3) [16]. Целевым уровнем суточного АД считали значения <130/80 мм рт. ст. [6].

*Статистический анализ.* Статистический анализ данных проводился с использованием программы Statistica (версия 8.0). Количественные переменные в случае нормального распределения представлены как  $M \pm SD$ , где  $M$  – среднее,  $SD$  – стандартное отклонение; при асимметричном распределении – как  $Me (IQR)$ , где  $Me$  – медиана, а  $IQR$  – интерквартильный размах. Качественные данные представлены в виде абсолютных ( $n$ ) и относительных (%) значений. Для сравнения двух групп в случае непрерывных переменных в зависимости от типа распределения использовали критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни. Динамику АД оценивали при помощи критерия Вилкоксона. Статистически значимыми считали различия при двустороннем значении  $p < 0,05$ .

## Результаты

В открытое рандомизированное одноцентровое исследование были включены 60 пациентов, которых рандомизировали на две группы по 30 человек. В обеих группах преобладали женщины и часто встречались дислипидемия и ожирение (табл. 4). Две группы были сопоставимы по основным клинико-демографическим параметрам. В контрольной группе были выше сывороточные концентрации общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), достоверно чаще отмечалась ХБП 3а стадии и несколько реже – С3б стадии.

*Характеристика антигипертензивной терапии.* До начала исследования пациенты в основном получали терапию свободными комбинациями антигипертензив-

**Рис. 2. Алгоритм коррекции дозы АГТ в контрольной группе**

**ТАБЛИЦА 4. Клинико-демографическая характеристика пациентов**

Показатели	Контрольная группа (n=30)	Основная группа (n=30)	p
Возраст, годы	58 (54;63)	57 (48;63)	0,57
Женщины, n (%)	24 (80)	18 (60)	0,08
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30 (27;33)	31 (28;36)	0,19
ИМТ $\geq$ 30 кг/м <sup>2</sup> , n (%)	13 (43)	18 (60)	0,20
Длительность АГ, лет	13 (10;17)	12 (9;15)	0,26
Длительность СД, лет	9 (6;10)	10 (8;15)	0,17
Курение, n (%)	8 (27)	7 (23)	0,99
Дислипидемия, n (%)	24 (80)	21 (70)	0,55
ОХС, ммоль/л,	5,7 (4,2;6,0)	4,4 (3,8;5,8)	0,03
ХС ЛНП, ммоль/л	3,0 (2,4;3,8)	2,5 (2,1;3,0)	0,01
Триглицериды, ммоль/л	2,0 (1,6;2,8)	1,95 (1,5;2,7)	0,83
Статины, n (%)	12 (40)	12 (40)	0,99
HbA <sub>1c</sub> , %	7,3 (7,0;8,5)	8,0 (7,2;9,2)	0,07
Пероральная ССТ, n (%)	15 (50)	9 (30)	0,19
Инсулинотерапия, n (%)	12 (40)	16 (53)	0,30
Креатинин, мкмоль/л	110 (99;117)	120 (110;132)	0,02
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	53 (49;56)	52 (48;56)	0,51
Категория СКФ, n (%)			
С3а	28 (93)	26 (87)	0,02
С3б	2 (7)	4 (13)	0,09
Альбуминурии, n (%)			
А1	15 (50)	11 (37)	0,43
А2	15 (50)	19 (63)	0,43
Калий, ммоль/л	4,2 (4,0;4,5)	4,2 (4,0;4,5)	0,64
Альбумин/креатинин мочи, мг/г	36 (23;85)	39 (12;88)	0,80

Примечание: АГ – артериальная гипертония, ИМТ – индекс массы тела, ОХС – общий холестерин, СД – сахарный диабет, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ССТ – сахароснижающая терапия, ХС-ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, HbA<sub>1c</sub> – гликированный гемоглобин

вых препаратов, чаще всего  $\beta$ -адреноблокаторов, ингибиторов АПФ, диуретиков, блокаторов кальциевых каналов и/или БРА. Фиксированные комбинации получали лишь 4 (7%) пациента (рис. 3). На моно-, двух- и трехкомпонентной АГТ находились 4 (13%), 13 (43%) и 13 (43%) пациентов контрольной группы, соответственно, и 4 (13%), 18 (60%), 8 (27%) пациентов основной группы. По исходной терапии две группы не различались ( $p>0,05$  для сравнений всех классов препаратов).

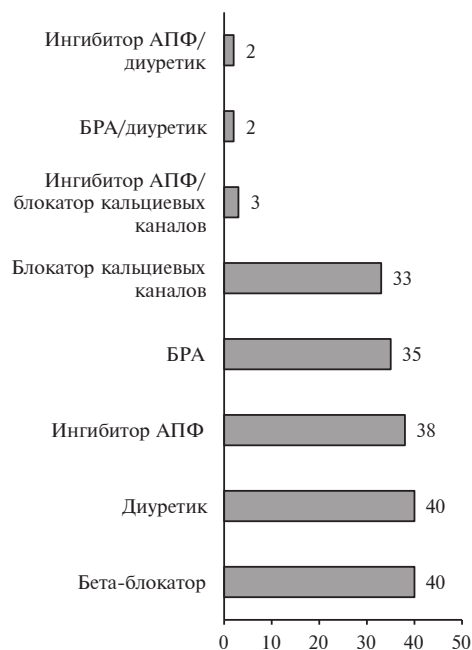
Частота коррекции АГТ на визитах в исследуемых группах представлена на рис. 4. Через 1 мес большинству пациентов потребовалось изменить дозу препаратов, необходимость в замене двухкомпонентной АГТ на трехкомпонентную в средних дозах (амлодипин/индапамид/периндоприл 5/1,25/5 мг) возникла у 10 (33%) пациентов контрольной группы и 15 (50%) пациентов основной группы ( $p=0,19$ ). Через 3 мес увеличение дозы потребовалось 11 (37%) пациентам контрольной группы и 4 (13%) пациентам основной группы ( $p=0,07$ ). У части пациентов, получающих средние дозы трех антигипертензивных препаратов, пришлось увеличить дозы до максимальных: 7/10 (70%) и 4/15 (27%), соответственно, в двух группах ( $p=0,049$ ). В целом трехкомпонентную терапию в средних и максимальных дозах получали 12 (40%) пациентов контрольной группы и 16 (53%) пациентов основной группы ( $p=0,3$ ). Через 6 мес (завершающий визит) двум пациентам контрольной

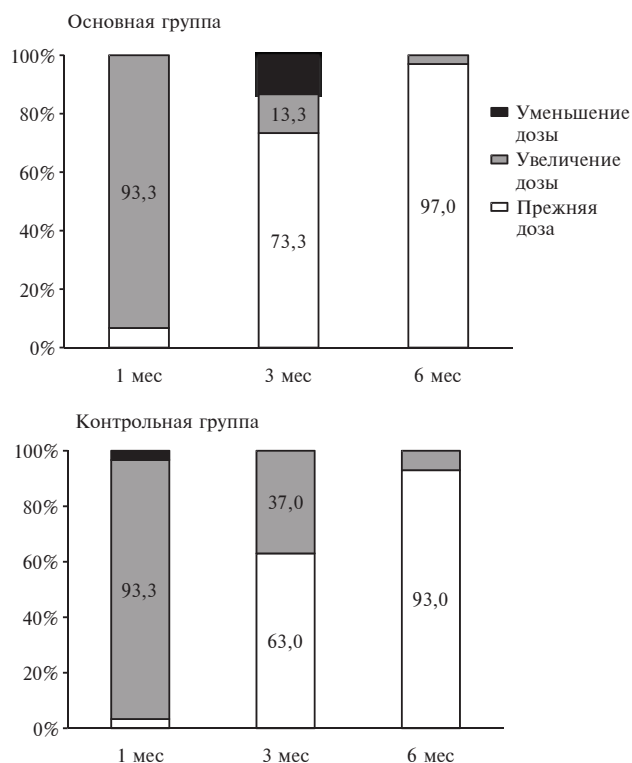
группы и одному пациенту основной группы произведена замена максимальных доз индапамида/периндоприла на амлодипин/индапамид/периндоприл 5/1,25/5 мг. Необходимость уменьшения дозы отмечена у одного пациента контрольной группы на первом визите и у 4 (13,3%) пациентов основной группы на третьем визите. При этом у них не было клинических проявлений гипотонии на момент осмотра и лабораторных признаков ухудшения функции почек.

К моменту завершения исследования пациенты основной группы достоверно чаще получали тройную комбинацию в средних дозах, но различий в общем количестве пациентов на трехкомпонентной терапии не выявлено ( $p=0,61$ ) (табл. 5).

*Динамика клинического АД в ходе исследования.* В обеих группах клиническое периферическое и центральное АД достоверно снизилось по сравнению с исходным ( $p<0,001$  на последнем визите для САД и для ДАД). В основной группе через 1 и 3 мес эти значения были значимо ниже, чем в контрольной группе. От визита к визиту в обеих группах отмечалось достоверное снижение АД по сравнению с предыдущим и по сравнению с исходным ( $p<0,001$ ). К концу исследования достоверных различий периферического и центрального АД между группами не выявлено (рис. 5).

Через 3 мес в основной группе по сравнению с контрольной наблюдалось более выраженное снижение клинического периферического САД (медиана снижения: 22 и 16 мм рт. ст.,  $p=0,007$ ) и клинического центрального САД (медиана снижения: 28 и 19 мм рт. ст.,  $p=0,005$ ). Через 6 мес степень снижения клинического АД была сопоставимой в двух группах: медиана снижения периферического САД в основной и контрольной группах составила 25 (18;31) и 27 (17;32) мм рт. ст., соответ-

**Рис. 3. Антигипертензивная терапия препаратами различных классов на момент включения в исследование (%)**



**Рис. 4. Коррекция антигипертензивной терапии в исследуемых группах (%).** Под увеличением дозы АГТ подразумевается увеличение дозы двухкомпонентной или трехкомпонентной терапии или замена двухкомпонентной на трехкомпонентную

ственно, центрального САД – 28 (21;24) и 26 (21;34) мм рт. ст., периферического ДАД – 13 (6;19) и 8 (3;15) мм рт. ст., центрального ДАД – 12 (6;23) и 18 (5;21) мм рт. ст.

Большинство пациентов достигли целевых значений клинического периферического АД к моменту завершения исследования. Две стратегии АГТ были одинаково эффективны в этом отношении (табл. 6).

**Безопасность терапии.** Значимой динамики показателей функции почек и содержания электролитов на фоне лечения не выявлено (табл. 7). Нежелательные явления не регистрировали. Терапия сопровождалась снижением уровня креатинина и повышением СКФ в обеих группах.

### Обсуждение

Центральное САД является доказанным прогностическим фактором развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов и уже давно обсуждается как

возможная мишень АГТ. Однако возможность использования этого показателя в качестве ориентира при подборе АГТ изучалась в единичных исследованиях, которые проводились в общей популяции пациентов с АГ [16,22]. СД и ХБП ассоциируются с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском, что определяет необходимость контроля АД у пациентов с этими состояниями. При этом наличие СД и ХБП затрудняет достижение целевого АД и сопровождается высокой частотой скрытой неэффективности лечения и отсутствия снижения АД в ночное время [23–25].

Результаты нашего исследования показали, что две стратегии подбора АГТ на основании периферического или центрального САД оказались одинаково эффективными в отношении достижения целевого периферического АД и снижения центрального АД. При этом в основной группе через 3 мес были достоверно ниже значения периферического и центрального САД. Кроме того, в этой группе отмечалась тенденция к более быстрому подбору терапии и достижению целевого периферического и центрального АД и более редкому использованию максимальных доз трехкомпонентной АГТ. При этом статистическая значимость различий достигнута не была, возможно, в связи с относительно небольшой выборкой и не очень продолжительным периодом наблюдения.

В исследованиях, в которых эффективность АГТ изучали в общей популяции пациентов с АГ, целевое АД через 3 мес лечения было достигнуто в большинстве случаев (83–87%) [26,27], в то время как в нашем исследовании частота достижения целевого АД к указанному сроку в обеих группах была существенно ниже (70% в основной и 60% в контрольной). Лишь через 6 мес достичь целевого АД удалось более чем у 90% пациентов. Данный результат подтверждает относительную резистентность АГ к лечению у пациентов с СД и ХБП.

В целом, полученные нами данные сходны с результатами исследования BP GUIDE [16], в котором степень снижения клинического АД не зависела от метода подбора АГТ, однако при коррекции лечения на основании центрального САД пациентам требовались меньшие дозы антигипертензивных препаратов для адекватного контроля АД. В нашем исследовании выявлена аналогичная тенденция. Очевидно, для пациентов с СД и ХБП возможность приема меньших эффективных доз антигипертензивных препаратов имеет важное значение, учитывая повышение риска нежелательных явлений на фоне нарушения функции почек [28]. Следует отметить, что для адекватного сопоставления результатов двух исследований необходимо

**ТАБЛИЦА 5. Характеристика антигипертензивной терапии в группах на завершающем визите, n (%)**

Препарат	Контрольная группа (n=30)	Основная группа (n=30)	p
Индапамид/периндоприл 0,625 мг/2,5 мг	0	0	-
Индапамид/периндоприл 1,25 мг/5 мг	6 (20)	6 (20)	0,99
Индапамид/периндоприл 2,5 мг/10 мг	10 (33)	7 (23)	0,57
Амлодипин/индапамид/периндоприл 5 мг/1,25 мг/5 мг	7 (23)	13 (43)	<0,001
Амлодипин/индапамид/периндоприл 10 мг/2,5 мг/10 мг	7 (23)	4 (13)	0,51

**ТАБЛИЦА 6. Частота достижения целевого АД в зависимости от подхода к титрованию терапии, n (%)**

Срок	Контрольная группа (n=30)	Основная группа (n=30)
Исходно	0 (0)	0 (0)
1 мес	1 (3)	2 (7)
3 мес	18 (60)	21 (70)
6 мес	28 (93)	29 (97)

Примечание:  $p>0,05$ 

применение одинаковых методов оценки доз препаратов. В исследовании BP GUIDE использовалась DDD (defined daily dose) – суточная поддерживающая доза лекарственного средства, используемого по основному показанию у взрослых [29]. В нашем же исследовании такой подход не применялся, так как терапия была стандартизована. Наши данные сопоставимы с результатами исследования W. Kosmala и соавт., в котором оценивалось влияние двух стратегий на систолическую и диастолическую функцию левого желудочка в общей популяции больных АГ [22]. В этом исследовании также не было выявлено достоверной разницы степени снижения периферического и центрального АД.

Эффекты фиксированных комбинаций блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и тиазидного/тиазидоподобного диуретика на центральное АД у пациентов с неконтролируемой АГ изучались и в других исследованиях. В открытом исследовании Ж.Д. Кобалавы и соавт. при применении фиксированной комбинации азилсартана медоксомил/хлорталидона в течение 12 недель 88% пациентов достигли целевого периферического АД [19]. В нашем исследовании выявлено более выраженное снижение центрального АД, что особенно важно ввиду того, что в исследование включали пациентов с сочетанием ХБП и СД, затрудняющих достижение целевых значений АД.

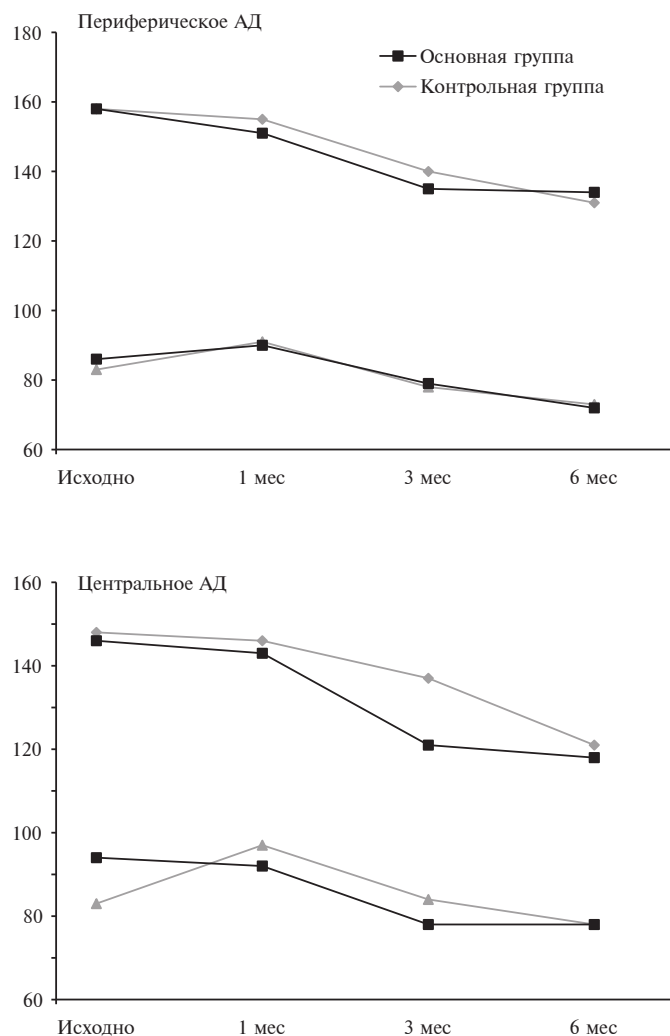
Основными ограничениями работы были небольшое число пациентов и относительно короткая продолжительность лечения.

### Заключение

При сопоставимом влиянии на клиническое периферическое и центральное АД подбор АГТ по центральному САД ассоциировался с тенденцией к более быстрой стабилизации АД, более частому достижению целевого АД через 3 мес и несколько более редкому использованию максимальных доз трех антигипертензивных препара

**ТАБЛИЦА 7. Изменения лабораторных показателей в двух группах через 6 мес**

Показатели	Контрольная группа (n=30)		Основная группа (n=30)		p
	Исходно	6 мес	Исходно	6 мес	
Креатинин, мкмоль/л	110 (99;117)	98 (90;100)	120 (110;132)*	103 (110;115)	<0,001
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	53 (49;56)	56 (53;58)	52 (48;56)	53 (50;57)	0,07
Альбумин/креатинин мочи, мг/г	36 (23;85)	30 (18;65)	39 (12;88)	39 (4;78)	0,87
Калий, ммоль/л	4,2 (4;4,5)	4,1 (3,9;4,2)	4,2 (4;4,5)	4 (3,9;4,1)	0,18
Натрий, ммоль/л	134 (126;140)	138 (128;140)	130 (124;141)	132 (123;143)	0,21
Хлор, ммоль/л	103 (100;105)	103 (99;105)	102 (98;104)	103 (100;104)	0,67
Глюкоза, ммоль/л	7,9 (5,9;10,0)	7,3 (5,4;8,2)	8,9 (6,9;10,2)	7,6 (5,9;8,9)	0,12

Примечание: \* $p<0,05$  при сравнении значений группы стандартного подхода и группы вмешательства

**Рис. 5. Динамика клинического периферического и центрального АД (мм рт. ст.).**  $p<0,05$  при сравнении значений АД на текущем визите с предыдущим визитом для всех значений САД и ДАД.  $p<0,05$  при сравнении основной и контрольной группы по периферическому САД на 2 и 3 визите и по центральному САД и ДАД на 3 визите

тов. Подтверждена безопасность использования данного подхода в отношении функции почек и электролитного баланса. Таким образом, данный метода подбора АГТ, вероятно, может использоваться при лечении пациентов с сочетанием АГ, СД и ХБП 3 стадии. Необходимы более крупные и длительные исследования

с целью изучения влияния разных стратегий подбора АГТ на риск сердечно-сосудистых событий.

**Конфликт интересов:** нет.

- Kjeldsen SE. Hypertension and cardiovascular risk: General aspects. *Pharmacol Res* 2018;129:95-9.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-13.
- Flint AC, Conell C, Ren X, et al. Effect of systolic and diastolic blood pressure on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2019;381(3):243-51.
- Hsu CY, McCulloch CE, Darbinian J, et al. Elevated blood pressure and risk of end-stage renal disease in subjects without baseline kidney disease. *Arch Intern Med* 2005;165(8):923-8.
- Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. *Diabetes Care* 2014;37:2864-83.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2018;36(10):1953-2041.
- Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786 [Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russ J Cardiol* 2020;25(3):3786 (In Russ.)].
- Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10 – Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2017;35:922-44.
- Emdin CA, Rahimi K, Neal B, et al. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015;313:603-15.
- Etehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387:957-67.
- Brunstrom M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2016;352:i717.
- Van Buren PN, Toto R. Hypertension in diabetic nephropathy: epidemiology, mechanisms, and management. *Adv Chronic Kidney Dis* 2011;18(1):28-41.
- Rossignol P, Massy ZA, Azizi M, et al. The double challenge of resistant hypertension and chronic kidney disease. *Lancet* 2015;386(10003):1588-98.
- Mitchell GF. Effects of central arterial aging on the structure and function of the peripheral vasculature: implications for end-organ damage. *J Appl Physiol* 2008;105(5):1652-60.
- Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, et al. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2010;31:1865-71.
- Sharman JE, Marwick TH, Gilroy D, et al. Randomized trial of guiding hypertension management using central aortic blood pressure compared with best-practice care: principal findings of the BP GUIDE study. *Hypertension* 2013;62(6):1138-45.
- McEniery CM, Cockcroft JR, Roman MJ, et al. Central blood pressure: current evidence and clinical importance. *Eur Heart J* 2014;35(26):1719-25.
- Morgan T, Lauri J, Bertram D, Anderson A. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. *Am J Hypertens* 2004;17:118-23.
- Кобалава Ж.Д., Виллевалде С.В., Кулаков В.В. Антигипертензивные эффекты фиксированной комбинации азилсартана медоксомил/хлорталидон у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией. *Кардиология* 2017;57(11):12-8 [Kobalava ZD, Villevalde SV, Kulakov VV. Antihypertensive efficacy of fixed combination azilsartan medoxomil/chlorthalidone in patients with uncontrolled arterial hypertension. *Kardiologiya* 2017;57(11):12-8 (In Russ.)].
- Mackenzie IS, McEniery CM, Dhakam Z, et al. Comparison of the effects of antihypertensive agents on central blood pressure and arterial stiffness in isolated systolic hypertension. *Hypertension* 2009;54:409-13.
- Herbert A, Cruickshank JK, Laurent S, et al. Establishing reference values for central blood pressure and its amplification in a general healthy population and according to cardiovascular risk factors. *Eur Heart J* 2014;35(44):3122-33.
- Kosmala W, Marwick TH, Stanton T, et al. Guiding hypertension management using central blood pressure: effect of medication withdrawal on left ventricular function. *Am J Hypertens* 2016;29(3):319-25.
- Babu M, Drawz P. Masked hypertension in CKD: increased prevalence and risk for cardiovascular and renal events. *Curr Cardiol Rep* 2019;21(7):58.
- Sinha AD, Agarwal R. The complex relationship between CKD and ambulatory blood pressure patterns. *Adv Chronic Kidney Dis* 2015;22(2):102-7.
- Oh SW, Han SY, Han KH et al. Morning hypertension and night non-dipping in patients with diabetes and chronic kidney disease. *Hypertens Res* 2015;38(12):889-94.
- Кобалава Ж.Д., Троицкая Е.А., Толкачева В.В. Комбинированная терапия артериальной гипертензии с использованием трехкомпонентной фиксированной комбинации амлодипина, индапамид и периндоприла аргинина в клинической практике: организация и основные результаты программы ДОКАЗАТЕЛЬСТВО. *Кардиология* 2018;58(9):21-30 [Kobalava ZD, Troitskaya EA, Tolkacheva VV. Combined therapy of arterial hypertension with a triple fixed-dose combination of amlodipine/indapamide/perindopril arginine in real clinical practice: the organization and the main results of the DOKAZATEL'STVO (Proof) Study. *Kardiologiya* 2018;58(9):21-30 (In Russ.)].
- Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Лукьянова Е.А. Комбинированная терапия

- артериальной гипертензии с использованием фиксированной комбинации периндоприла аргинина/амлодипина в реальной клинической практике: организация и основные результаты программы КОНСТАНТА. *Кардиология* 2013;6:25-34 [Kobalava ZD, Kotovskaya YuV, Lukyanova EA. Combined therapy of arterial hypertension with the fixed combination of perindopril arginine/amlodipine in real clinical practice: the organization and the main results of the program CONSTANTA. *Kardiologiya* 2013;53(6):25-34 (In Russ.)].
- Whittaker CF, Miklich MA, Patel RS, Fink JC. Medication safety principles and practice in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13(11):1738-46.
  - WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment, 2020. Oslo, 2019.

## Central BP guided therapy – a promising approach to antihypertensive treatment in patients with arterial hypertension, type 2 diabetes, and chronic kidney disease

V.S. Chernomorets, E.A. Troitskaya, Zh.D. Kobalava

Department of Internal Diseases, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

**Aim.** To compare two strategies of hypertension management based on either brachial (standard approach) or central aortic blood pressure (BP) (intervention) in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease G3.

**Material and methods.** Sixty patients were enrolled into the open-label prospective randomized study. We measured office brachial BP with a validated oscillometric device and conducted 24-hour ambulatory BP to monitor office central BP and 24-h brachial and central BP (BPLab Vasotens). All patients were treated with fixed-dose combinations of indapamide/perindopril arginine or amlodipine/indapamide/perindopril arginine at different doses according to BP levels. Target brachial BP was <140/85 mmHg, whereas target aortic BP was determined according to age- and gender-specific reference values. The study duration was 6 months.

**Results.** At month 1, up-titration of antihypertensive therapy was required in 93% of patients in both groups. At month 3, treatment was intensified in 37% of patients from standard approach group and in 13% patients from intervention group ( $p=0.07$ ). Median systolic BP decrease in standard and intervention groups was 27 and 25 mmHg for brachial BP, and 26 and 28 mmHg for aortic BP, respectively ( $p>0.05$ ). At the end of the study, target BP was achieved in 93% and 97% of patients, respectively.

**Conclusion.** Despite similar drop in office brachial and aortic BP, aortic BP guided approach was associated with a trend to a faster achievement of target BP and less frequent use of the highest doses of antihypertensive drugs.

**Key words.** Arterial hypertension, chronic kidney disease, type 2 diabetes mellitus, central aortic blood pressure, antihypertensive therapy, fixed-dose combination.

**Conflict of interest:** none declared.

**Correspondence to:** V.S. Chernomorets. 117292, Moscow, Vavilova str. 61. vika.chernomorets.91@mail.ru.

**To cite:** Chernomorets VS, Troitskaya EA, Kobalava ZhD. Central BP guided therapy – a promising approach to antihypertensive treatment in patients with arterial hypertension, type 2 diabetes, and chronic kidney disease. *Clin Pharmacol Ther* = *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* 2020;29(2):40-46 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2020-2-40-46.