

# Сравнительная оценка влияния разных схем комбинированной антигипертензивной терапии на функцию почек у пациентов с артериальной гипертензией

Э.Э. Алимова, М.В. Леонова, Ю.Б. Белоусов

*Кафедра клинической фармакологии Лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва*

Изучено влияние семи комбинаций антигипертензивных препаратов на функцию почек у 144 пациентов с артериальной гипертензией. По данным регрессионно-факторного анализа, наибольшее отрицательное влияние на функцию почек оказывает свободная комбинация метопролол + гидрохлоротиазид, наибольшее благоприятное влияние — фиксированные комбинации (препараты Теночек и Нолипрел). Полные терапевтические дозы тиазидных диуретиков оказывают дополнительное отрицательное влияние, а полные дозы  $\beta$ -блокаторов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента — дополнительное благоприятное влияние.

*Ключевые слова:* комбинированная терапия, артериальная гипертензия, функция почек.

## Введение

**Артериальная гипертензия (АГ)** является одним из наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний в России и характеризуется неудовлетворительными результатами лечения. Для повышения контроля уровня **артериального давления (АД)** и обеспечения главной цели лечения больных АГ рекомендуется активное использование комбинированной антигипертензивной терапии. С этой целью могут применяться как свободные, так и фиксированные комбинации препаратов.

Нарушения функции почек часто встречаются у пациентов с АГ, особенно при ее сочетании с **сахарным диабетом (СД)**, хронической сердечной недостаточностью и другими заболеваниями. Поражение почек

при АГ обуславливает необходимость разработки единых подходов к ведению пациентов с выявленной **хронической болезнью почек (ХБП)**, особенно в плане раннего предупреждения **хронической почечной недостаточности (ХПН)**. Снижение **скорости клубочковой фильтрации (СКФ)** рассматривается в качестве главного маркера неблагоприятного прогноза сердечно-сосудистых заболеваний, лежит в основе понятия ХБП и концепции кардиоренального и реноваскулярного континуума. В 2008 г. Всероссийским научным обществом кардиологов были разработаны критерии классификации ХБП, в основу которой положена оценка функции почек по СКФ (табл. 1). Оценить функцию почек можно при помощи расчета клиренса креатинина по формуле Кокрофта–Гаулта и расчета СКФ по

*Контактная информация:* Алимова Эльмира Эрфановна, alimovae@yandex.ru

**Таблица 1.** Классификация ХБП

| Стадия | Характеристика                                    | СКФ,<br>мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> |
|--------|---|------------------------------------|
| I      | Повреждение почек с нормальной или повышенной СКФ | ≥90                                |
| II     | Повреждение почек с легким снижением СКФ          | 60–89                              |
| III    | Умеренное снижение СКФ                            | 30–59                              |
| IV     | Выраженное снижение СКФ                           | 15–29                              |
| V      | Почечная недостаточность                          | <15                                |

формуле MDRD (из исследования Modification of Diet in Renal Disease).

Лица с АГ подлежат скринингу на наличие умеренной почечной недостаточности, поскольку дисфункция почек рассматривается как независимый фактор кардиоваскулярного риска, увеличивающий сердечно-сосудистую заболеваемость, смертность и частоту терминальной ХПН более чем в 2 раза. Сочетание АГ и **метаболического синдрома** (МС) неблагоприятно влияет на функцию почек, увеличивая вероятность развития ХБП не менее чем в 2,6 раза. Результаты изучения взаимосвязи ХБП и МС позволяют утверждать, что высокая распространенность снижения СКФ в общей популяции определяется главным образом нефропатиями метаболического генеза, а также гипертоническим нефроангиосклерозом.

Эффективный контроль уровня АД и протеинурии способствует замедлению прогрессирования ХБП и скорости развития терминальной ХПН. Сравнение эффективности антигипертензивных препаратов разных классов в предупреждении главных почечных исходов проводилось в целом ряде метаанализов. Так, по данным крупного систематического обзора и метаанализа, **ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ)** и **антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА)** имели преимущества перед другими классами антигипертензивных препаратов в пред-

упреждении главных почечных исходов (**относительный риск (ОР)** удвоения концентрации креатинина 0,71, ОР развития терминальной стадии ХПН 0,87) в смешанной группе пациентов с АГ, СД и нефропатией. Однако в группе больных с диабетической нефропатией не было выявлено преимуществ как по конечным почечным исходам (ОР 1,09 и 0,89 соответственно), так и по улучшению СКФ. Отсутствие значимого влияния ИАПФ/АРА на развитие терминальной ХПН у больных диабетической нефропатией было подтверждено еще в одном метаанализе (n = 13 295, 9 **рандомизированных клинических исследований (РКИ)**, ОР 0,82), хотя преимущество ИАПФ/АРА наблюдалось в отношении снижения частоты удвоения концентрации креатинина (n = 16 216, 6 РКИ, ОР 0,66).

При изучении частоты развития почечных исходов в популяции пациентов с АГ были получены противоречивые результаты по нефропротективному эффекту ИАПФ/АРА. Так, в группе больных АГ, отягощенной ХБП (n = 1860, 11 РКИ), было выявлено преимущество ИАПФ в замедлении наступления терминальной стадии ХПН (ОР 0,69) и комбинированной конечной точки (терминальная ХПН + удвоение концентрации креатинина, ОР 0,70) перед другими классами препаратов. Однако по данным двух других метаанализов, проведенных с интервалом почти в 10 лет, в группе пациентов с АГ без нарушений функции почек преимущества ИАПФ/АРА в снижении частоты главных почечных исходов не были доказаны. Наоборот, комбинация ИАПФ + АРА повышала риск нарушения функции почек. При изучении нефропротективных эффектов других классов антигипертензивных препаратов, например тиазидных диуретиков, была выявлена их способность повышать уровень креатинина и снижать СКФ. Исследования по изучению влияния **β-адреноблокаторов (β-АБ)** на функцию почек немногочисленны и противоречивы, хотя закрепилось мнение,

что они ухудшают функцию почек. Эти данные также требуют уточнения.

Представляет интерес изучение влияния разных схем комбинированной антигипертензивной терапии на функцию почек у пациентов с АГ, что и явилось целью настоящего исследования.

## Материал и методы

Для ретроспективного анализа использовали данные 144 пациентов (средний возраст  $57,6 \pm 8,6$  года, средняя длительность течения АГ 12,8 года, средние значения систолического АД  $168,9 \pm 17$  мм рт. ст. и диастолического АД –  $100,3 \pm 7,9$  мм рт. ст.). Подавляющее большинство пациентов имели избыточную массу тела (индекс массы тела  $30,8 \pm 4,8$  кг/м<sup>2</sup>); у 18 пациентов был МС, у 6 – СД 2-го типа. Изучали следующие схемы комбинированной терапии: 1-я группа (n = 30) – фиксированная комбинация трандолаприл/верапамил SR (2 мг/180 мг) (Тарка, Abbott Lab.); 2-я группа (n = 19) – фиксированная комбинация периндоприл/индапамид (2 мг/0,625 мг) (Нолипрел, Les Laboratoires Servier); 3-я группа (n = 15) – фиксированная комбинация фелодипин/метопролол (5 мг/50 мг) (Логимакс, AstraZeneca); 4-я группа (n = 20) – фиксированная комбинация амлодипин/атенолол (5 мг/50 мг) (Теночек, Ipsa Lab.); 5-я группа (n = 20) – свободная комбинация моэксиприл 7,5 мг/сут (Моэкс, Schwarz Pharma) или спираприл 3 мг/сут (Квадроприл, Pliva Hrvatska) + гидрохлоротиазид (ГХТ) 12–25 мг/сут (Гипотиазид, Sanofi Aventis); 6-я группа (n = 22) – свободная комбинация телмисартан 40 мг/сут (Прайтор, GlaxoSmithKline) + лацидипин 2 мг/сут (Лаципил, GlaxoSmithKline); 7-я группа (n = 18) – свободная комбинация метопролола сукцинат CR/XL или метопролола тартрат 100 мг/сут (Беталок ЗОК или Беталок, AstraZeneca) + ГХТ 12–25 мг/сут. Определение влияния комбинаций антигипертензивных препаратов на функцию по-

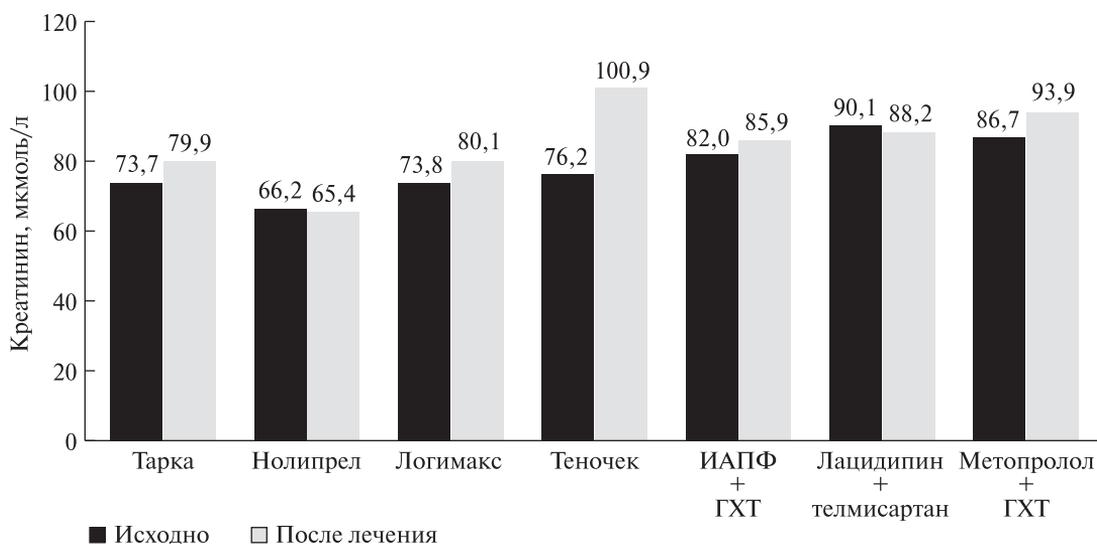
чек проводилось по показателю сывороточного креатинина, расчетной СКФ (формула Кокрофта–Гаулта) с применением регрессионно-факторного анализа (РФА).

Регрессионно-факторный анализ основан на оценке в единой схеме числовых и качественных параметров (факторов) в виде весовых функций n-го порядка. При построении функции используется основной изучаемый критерий (показатель) и влияние разных факторов (демографических, клинических, лекарственных). В качестве критериев использовали уровень креатинина и СКФ в конце лечения. Точность полученной весовой функции определяли по F-критерию Фишера. Для анализа использовали следующие основные показатели: весовой коэффициент [K(вес)] в построенной весовой функции и весовой вклад каждого фактора в значение изучаемого критерия [BEC(F)], который определяется как  $K(\text{вес}) \times \text{значение параметра}$ . Для характеристики весового вклада имеет значение знак “–” или “+”, что следует понимать как уменьшение или увеличение изучаемого показателя. Весовые вклады визуализировались в виде гистограмм. С помощью простого корреляционного или многофакторного анализа количественно оценить влияние сразу нескольких факторов на изучаемый показатель не представляется возможным.

## Результаты и обсуждение

### Оценка влияния разных схем комбинаций антигипертензивных препаратов на лабораторные показатели

Средние исходные уровни сывороточного креатинина во всех группах больных находились в пределах нормальных значений – от 66,2 до 90,1 мкмоль/л (норма 35–123 мкмоль/л). По окончании лечения была отмечена динамика среднего значения уровня сывороточного креатинина в виде его увеличения в 1-й и 3–7-й группах (от 3 до 32%), причем в 7-й группе (метопролол +



**Рис. 1.** Динамика уровня сывороточного креатинина у больных АГ при разных схемах комбинированной терапии.

+ ГХТ) повышение уровня креатинина было статистически достоверным ( $p < 0,05$ ) (рис. 1). При анализе динамики индивидуальных показателей сывороточного креатинина у больных в 1-й группе после лечения

было выявлено 2 пациента с повышением уровня креатинина, в 3-й группе – 1 пациент, в 4-й группе – 4 пациента, в 5-й группе – 2 пациента, однако значения не выходили за границу нормы. Во 2-й группе с наи-

**Таблица 2.** Динамика СКФ у больных АГ при разных схемах комбинированной терапии

| Группа | Сроки исследования | Среднее значение СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> | Количество больных, абс. |                 |                  |
|--------|--------------------|--|--------------------------|-----------------|------------------|
|        |                    |  | с нормальной СКФ         | с ХБП II стадии | с ХБП III стадии |
| 1-я    | Исходно            | 95,4 ± 24,7                                      | 16                       | 12              | 2                |
|        | После лечения      | 91,8 ± 22,9                                      | 16                       | 11              | 3                |
| 2-я    | Исходно            | 115,2 ± 30,4                                     | 16                       | 3               | 1                |
|        | После лечения      | 119,9 ± 35,6                                     | 16                       | 4               | 0                |
| 3-я    | Исходно            | 111,9 ± 28,3                                     | 11                       | 4               | 0                |
|        | После лечения      | 89,0 ± 42,5*                                     | 10                       | 5               | 0                |
| 4-я    | Исходно            | 110,0 ± 34,2                                     | 15                       | 5               | 0                |
|        | После лечения      | 98,4 ± 29,1*                                     | 14                       | 5               | 1                |
| 5-я    | Исходно            | 92,9 ± 20,2                                      | 10                       | 10              | 0                |
|        | После лечения      | 101,9 ± 62,1                                     | 7                        | 11              | 2                |
| 6-я    | Исходно            | 97,0 ± 31,0                                      | 11                       | 10              | 1                |
|        | После лечения      | 97,4 ± 29,7                                      | 11                       | 11              | 0                |
| 7-я    | Исходно            | 110,6 ± 33,4                                     | 12                       | 6               | 0                |
|        | После лечения      | 100,7 ± 28,2*                                    | 12                       | 6               | 0                |

\*  $p < 0,05$  в сравнении с исходным показателем.

более низким исходным средним уровнем сывороточного креатинина наблюдалось некоторое его снижение после лечения.

У всех пациентов были рассчитаны индивидуальные значения СКФ. Несмотря на то что средние значения СКФ по группам соответствовали норме, только у 63% больных наблюдалась нормальная функция почек. По индивидуальным показателям исходно нормальная СКФ отмечалась: в 1-й группе – у 53% пациентов, во 2-й группе – у 84%, в 3-й группе – у 73%, в 4-й группе – у 75%, в 5-й и 6-й группах – у 50%, в 7-й группе – у 67%; остальные пациенты по уровню СКФ имели ХБП II и III стадии (табл. 2). Таким образом, расчетная СКФ является более чувствительным показателем функциональной способности почек, чем уровень сывороточного креатинина, который не позволил выявить нарушений функции почек у пациентов.

После лечения с использованием разных схем комбинаций препаратов наблюдалось снижение средних значений СКФ в 1-й, 3-й, 4-й и 7-й группах, причем в 3-й, 4-й и 7-й группах отрицательная динамика СКФ была статистически значимой. Тенденция к повышению СКФ выявлена во 2-й и 5-й группах, а в 6-й группе динамика СКФ не отмечено. При анализе индивидуальных расчетных значений СКФ выявлено незначительное ухудшение функции почек: нормальным уровень СКФ оставался только у 59,6% пациентов, ХБП II и III стадии отмечалась у 53 (36,7%) и 6 (4,1%) пациентов соответственно. При этом наибольшее число пациентов с ХБП II–III стадии оказалось в 4-й (амлодипин/атенолол) и 5-й (ИАПФ + ГХТ) группах (см. табл. 2).

#### **Регрессионно-факторный анализ влияния разных схем комбинаций препаратов на функцию почек**

Анализ значимости влияния разных комбинаций препаратов на уровень креа-

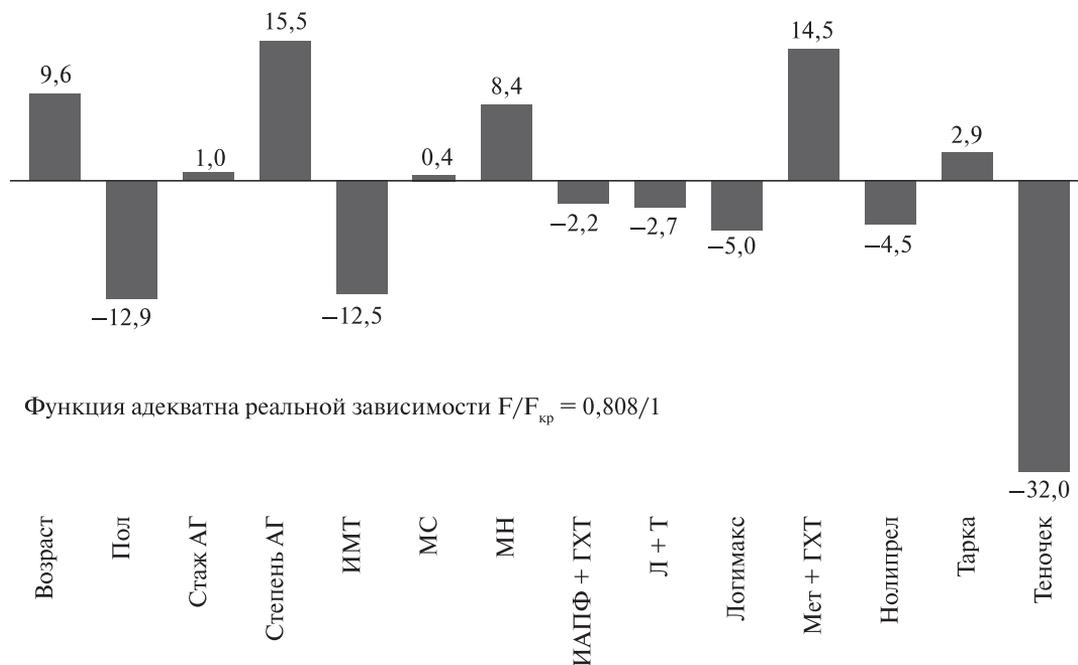
тина в конце лечения представлен на рис. 2.

Среди всех изученных клинических факторов негативное влияние на уровень креатинина в конце лечения оказали возраст, степень АГ, наличие метаболических нарушений (весовой вклад 9,6; 15,5; 8,4 соответственно).

Из всех изученных комбинаций антигипертензивных препаратов отрицательное влияние на уровень креатинина в конце лечения оказали две комбинации. Наибольшее отрицательное действие имела свободная комбинация метопролол + ГХТ (весовой вклад 14,47), что совпадало с результатами общей статистики. Также неблагоприятное влияние отмечено у фиксированной комбинации Тарка, но ее значимость была почти в 5 раз меньше (весовой вклад 2,95), чем у комбинации метопролол + ГХТ.

Остальные пять комбинаций антигипертензивных препаратов оказали благоприятное действие на уровень сывороточного креатинина, способствуя его снижению в конце лечения. В отличие от препарата Тарка другие комбинации, содержащие антагонисты кальция дигидропиридинового ряда, оказали наибольшее благоприятное влияние на уровень креатинина в конце лечения. Так, среди фиксированных комбинаций дигидропиридинов с  $\beta$ -АБ препарат Теночек имел наибольший весовой вклад в снижение уровня креатинина (–32,0), весовой вклад препарата Логимакс был в 6 раз меньше (–5,04). Свободная комбинация лацидипин + телмисартан уступала Логимаксу по снижению уровня креатинина на фоне лечения (весовой вклад –2,7). Это может свидетельствовать о потенцировании эффектов дигидропиридинов и  $\beta$ -АБ по снижению уровня креатинина.

В отличие от препарата Тарка другие комбинации на основе ИАПФ оказывали благоприятное влияние на уровень креатинина в конце лечения, хотя уровень значимости



Функция адекватна реальной зависимости  $F/F_{кр} = 0,808/1$

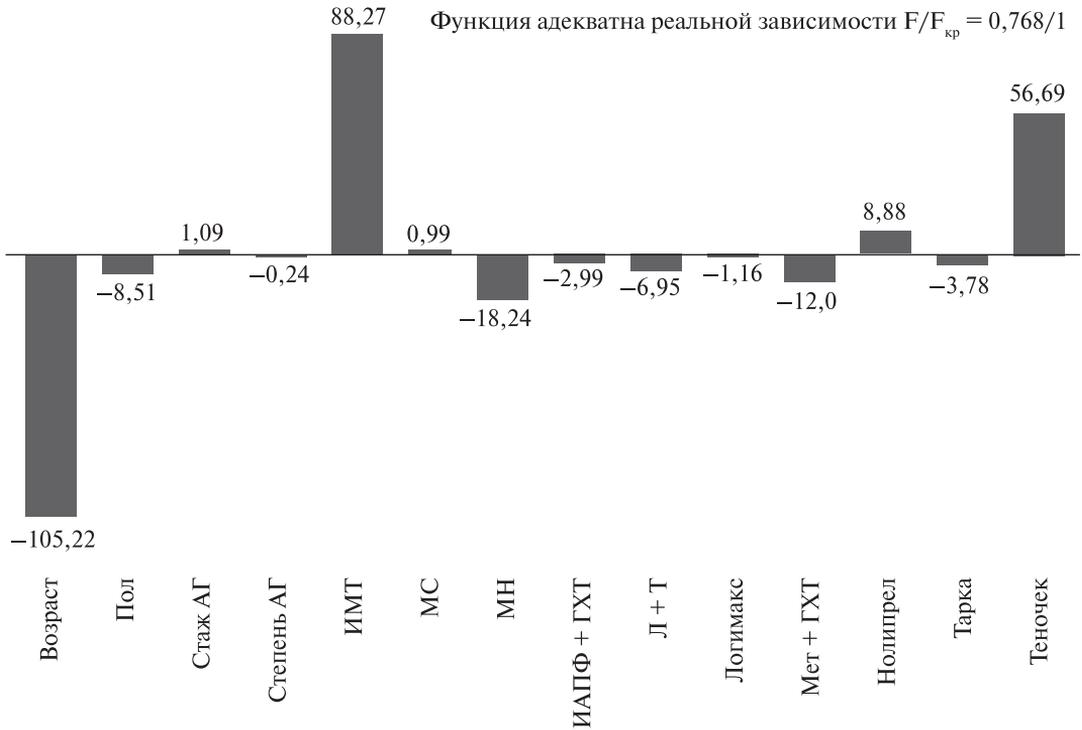
| Наименование | ВЕС(F)  | К(вес)   | Наименование | ВЕС(F)  | К(вес)   |
|--------------|---------|----------|--------------|---------|----------|
| Возраст      | 9,601   | 0,157678 | Л + Т        | -2,689  | -2,58921 |
| Пол          | -12,947 | -12,947  | Логимакс     | -5,042  | -5,04197 |
| Стаж АГ      | 0,981   | 0,078958 | Мет + ГХТ    | 14,474  | 14,4745  |
| Степень АГ   | 15,53   | 7,616    | Нолипрел     | -4,455  | -4,45542 |
| ИМТ          | -12,518 | -0,40191 | Тарка        | 2,946   | 2,946272 |
| МС           | 0,387   | 0,38674  | Теночек      | -31,969 | -31,9686 |
| МН           | 8,426   | 8,425623 | <const>      | 72,883  | 105,992  |
| ИАПФ + ГХТ   | -2,24   | -2,2399  |              |         |          |

**Рис. 2.** Регрессионно-факторный анализ по критерию “креатинин конечный”. Здесь и на рис. 2–7: ИМТ – индекс массы тела, МН – метаболические нарушения, Л + Т – лацидипин + телмисартан, Мет – метопролол.

был меньше, чем для комбинаций с дигидропиридинами: фиксированная комбинация Нолипрел (весовой вклад -4,5), свободная комбинация ИАПФ + ГХТ (весовой вклад -2,2). Это может свидетельствовать о нивелировании негативного действия тиазидов в комбинации с ИАПФ, с одной стороны, и о менее выраженном негативном действии тиазидоподобного диуретика индапамида в сравнении с ГХТ – с другой.

Таким образом, комбинации тиазидных диуретиков в сочетании с β-АБ способст-

вуют повышению сывороточного креатинина у пациентов с АГ, тогда как в сочетании тиазидов с ИАПФ негативное влияние на уровень креатинина нивелируется. Антагонисты кальция оказали неоднозначное влияние на уровень креатинина. Верапамил в сочетании с ИАПФ оказал негативное воздействие, дигидропиридины (амлодипин, фелодипин, лацидипин), наоборот, даже в сочетании с β-АБ оказали положительное воздействие на уровень креатинина.



| Наименование | ВЕС(F)   | К(вес)   | Наименование | ВЕС(F)  | К(вес)   |
|--------------|----------|----------|--------------|---------|----------|
| Возраст      | -105,217 | -1,8376  | Л + Т        | -6,952  | -6,95218 |
| Пол          | -8,514   | -8,51421 | Логимакс     | -1,163  | -1,16265 |
| Стаж АГ      | 1,09     | 0,087977 | Мет + ГХТ    | -11,996 | -11,9961 |
| Степень АГ   | -0,243   | -0,11963 | Нолипрел     | 8,881   | 8,881469 |
| ИМТ          | 88,269   | 2,834983 | Тарка        | -3,783  | -3,78266 |
| МС           | 0,988    | 0,987769 | Теночек      | 56,692  | 56,69185 |
| МН           | -18,237  | -18,2366 | <const>      | 135,85  | 122,927  |
| ИАПФ + ГХТ   | -2,993   | -2,99342 |              |         |          |

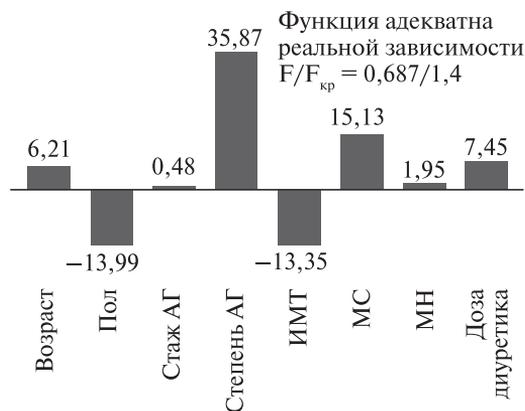
Рис. 3. Регрессионно-факторный анализ по критерию “СКФ конечная”.

Анализ значимости влияния разных комбинаций препаратов на уровень СКФ в конце лечения представлен на рис. 3.

Среди всех изученных клинических факторов негативное влияние на СКФ в конце лечения оказали возраст и наличие метаболических нарушений (весовой вклад -105,2 и -18,2 соответственно).

Из всех изученных комбинаций антигипертензивных препаратов благоприятное воздействие на СКФ в конце лечения оказали только две фиксированные комбина-

ции – препараты Теночек и Нолипрел (весовой вклад -56,69 и -8,88 соответственно), что совпадало с благоприятным влиянием на уровень сывороточного креатинина. Остальные 5 комбинаций негативно воздействовали на СКФ в ходе лечения. Наибольшее отрицательное влияние на СКФ в конце лечения оказала свободная комбинация метопролол + ГХТ (весовой вклад -12), что совпадало с воздействием на сывороточный креатинин. Также неблагоприятное влияние на СКФ отмечалось



| Наименование   | ВЕС(F)  | К(вес)   |
|----------------|---------|----------|
| Возраст        | 6,208   | 0,10657  |
| Пол            | -13,991 | -13,9913 |
| Стаж АГ        | 0,485   | 0,036523 |
| Степень АГ     | 35,868  | 18,25995 |
| ИМТ            | -13,348 | -0,4274  |
| МС             | 15,127  | 15,12653 |
| МН             | 1,946   | 1,945607 |
| Доза диуретика | 7,448   | 7,447969 |
| <const>        | 51,052  | 40,523   |

**Рис. 4.** Регрессионно-факторный анализ влияния дозы диуретиков на уровень креатинина в конце лечения.

по убыванию значимости: у свободной комбинации лацидипин + телмисартан (весовой вклад -6,95), фиксированной комбинации Тарка (весовой вклад -3,78), свободной комбинации ИАПФ + ГХТ (весовой вклад -2,99) и фиксированной комбинации Логимакс (весовой вклад -1,16). Их значимость в уменьшении СКФ была в несколько раз меньше, чем у комбинации метопролол + ГХТ. Важно отметить, что негативные эффекты в отношении СКФ у трех комбинаций (лацидипин + телмисартан, ИАПФ + ГХТ, Логимакс) были противоположны по воздействию на сывороточный креатинин, что отражает их истинное действие на функцию почек у пациентов с АГ.

При анализе влияния комбинаций ИАПФ с тиазидами на СКФ установлено, что результат определяет именно диуретик.

Так, свободная комбинация ИАПФ + ГХТ способствовала снижению СКФ, а Нолипрел, в составе которого содержится индапамид, наоборот – повышению СКФ.

Результаты анализа противоположных эффектов комбинаций дигидропиридинов и β-АБ на СКФ свидетельствуют о том, что входящие в состав препарата Теночек амлодипин и ателолол взаимно потенцируют нефропротективное действие. Известно, что наиболее мощный дигидропиридин амлодипин незначительно увеличивает СКФ. По результатам ранее проведенных исследований, ателолол сохранял почечную гемодинамику и повышал СКФ. Логимакс, содержащий в составе фелодипин и метопролол, такого эффекта не проявил, что согласуется с данными ранее проведенных исследований с метопрололом, не показавшими нефропротективного эффекта.

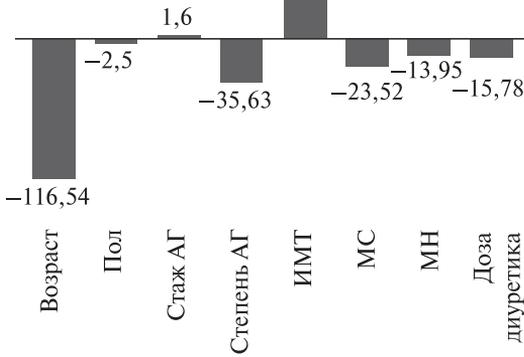
#### Анализ влияния доз в комбинациях антигипертензивных препаратов на функцию почек

Представляет интерес не только оценка влияния разных комбинаций на функцию почек у больных АГ, но и значение доз комбинируемых препаратов. Для выяснения этого был выполнен РФА, причем учитывались полные терапевтические дозы и 1/2 доз антигипертензивных препаратов.

Для оценки влияния доз тиазидных диуретиков в комбинациях антигипертензивных препаратов на функцию почек использовались следующие характеристики: полная доза диуретика (25 мг ГХТ или 1,25 мг индапамида) и 1/2 дозы (12,5 мг ГХТ или 0,625 мг индапамида). Результаты исследования значимости влияния дозы диуретиков в схемах комбинированной терапии на уровень креатинина и СКФ в конце лечения представлены на рис. 4 и 5.

Результаты РФА свидетельствуют о том, что более высокая доза диуретика в комбинированной терапии оказывала отрицательное влияние на уровень сывороточного

Функция адекватна реальной зависимости  $F/F_{кр} = 0,807/1,4$



| Наименование   | ВЕС(Ф)   | К(вес)   |
|----------------|----------|----------|
| Возраст        | -116,544 | -2,00076 |
| Пол            | -2,497   | -2,49655 |
| Стаж АГ        | 1,595    | 0,120247 |
| Степень АГ     | -35,63   | -18,1391 |
| ИМТ            | 113,009  | 3,61846  |
| МС             | -23,524  | -23,5243 |
| МН             | -13,948  | -13,9479 |
| Доза диуретика | -15,783  | -15,7833 |
| <const>        | 170,494  | 226,246  |

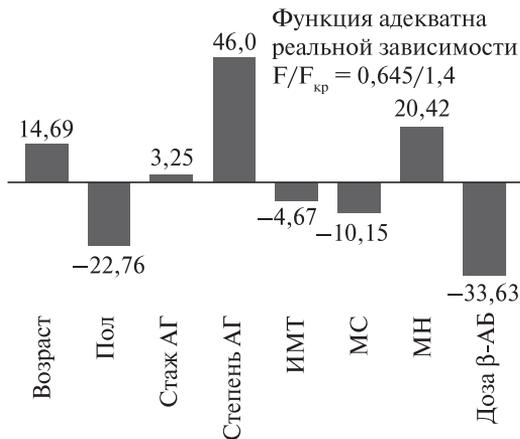
Рис. 5. Регрессионно-факторный анализ влияния дозы диуретиков на СКФ в конце лечения.

креатинина, увеличивая его в конце лечения. Однако уровень значимости неблагоприятного влияния дозы диуретика был в

2 раза и более меньше, чем таких факторов, как МС или степень АГ (весовой коэффициент 7,45; 15,13 и 35,87 соответственно). Аналогичная закономерность наблюдалась и в отношении влияния полной дозы диуретика на СКФ: более высокая доза оказывала отрицательное влияние на СКФ, уменьшая ее значение в конце лечения. Уровень значимости неблагоприятного влияния дозы диуретика был меньше, чем таких факторов, как МС, степень АГ и возраст (весовой коэффициент -15,78; -23,52; -35,63 и -116,54 соответственно).

Для оценки влияния доз  $\beta$ -АБ в комбинациях антигипертензивных препаратов на функцию почек использовались следующие характеристики: полная доза (100 мг метопролола и 100 мг атенолола) и 1/2 дозы (50 мг метопролола и 50 мг атенолола)  $\beta$ -АБ. Результаты исследования значимости влияния дозы  $\beta$ -АБ в схемах комбинированной терапии на уровень креатинина и СКФ в конце лечения представлены на рис. 6 и 7.

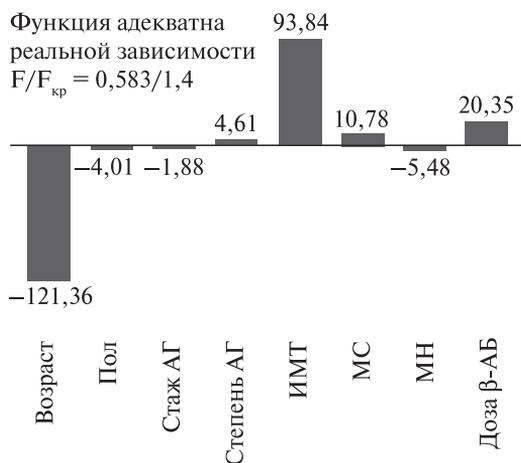
По данным РФА, после устранения влияния других клинических факторов на функцию почек (возраст, степень АГ, МС и метаболические нарушения) более высокая доза  $\beta$ -АБ оказывала благоприятное воздействие на показатели сывороточного креатинина и СКФ и способствовала снижению уровня креатинина и повышению СКФ после лечения (весовой коэффициент -33,63 и



Функция адекватна реальной зависимости  $F/F_{кр} = 0,645/1,4$

| Наименование     | ВЕС(Ф)  | К(вес)   |
|------------------|---------|----------|
| Возраст          | 14,686  | 0,265768 |
| Пол              | -22,758 | -22,7578 |
| Стаж АГ          | 3,249   | 0,265433 |
| Степень АГ       | 46,005  | 18,85463 |
| ИМТ              | -4,667  | -0,14059 |
| МС               | -10,151 | -10,1506 |
| МН               | 20,421  | 20,42125 |
| Доза $\beta$ -АБ | -33,63  | -33,6298 |
| <const>          | 53,608  | 99,725   |

Рис. 6. Регрессионно-факторный анализ влияния дозы  $\beta$ -АБ на уровень креатинина в конце лечения.



| Наименование | ВЕС(F)   | К(вес)   |
|--------------|----------|----------|
| Возраст      | -121,362 | -2,19278 |
| Пол          | -4,008   | -4,00785 |
| Стаж АГ      | -1,88    | -0,15613 |
| Степень АГ   | 4,611    | 1,918308 |
| ИМТ          | 93,841   | 2,838367 |
| МС           | 10,78    | 10,77987 |
| МН           | -5,481   | -5,48132 |
| Доза β-АБ    | 20,348   | 20,34785 |
| <const>      | 112,592  | 90,954   |

**Рис. 7.** Регрессионно-факторный анализ влияния дозы β-АБ на СКФ в конце лечения.

20,35 соответственно). По этой позиции эффекты β-АБ принципиально отличаются от эффектов тиазидных диуретиков.

Для оценки значимости влияния доз ИАПФ в комбинациях антигипертензивных препаратов на функцию почек использовались следующие характеристики: полная доза ИАПФ (6 мг спираприла, 15 мг моэксиприла, 4 мг периндоприла) и 1/2 дозы (3 мг спираприла, 7,5 мг моэксиприла, 2 мг периндоприла, 2 мг трандолаприла). По результатам РФА, полные терапевтические дозы ИАПФ в схемах комбинированной терапии оказывали благоприятное влияние на показатели функции почек и способствовали снижению уровня креатинина и повышению СКФ после лечения (весовой коэффициент -4,11 и 10,21 соот-

ветственно), но уровень значимости был существенно меньше, чем у клинических факторов.

## Заключение

Проведен анализ нефропротективного эффекта семи разных схем антигипертензивной терапии у пациентов с АГ без нарушения функции почек. Несмотря на то что исходные показатели сывороточного креатинина у обследованных пациентов были в пределах нормы, после пересчета индивидуальных значений СКФ оказалось, что у 37% пациентов имелась недиагностированная ХБП II–III стадии. Однако это не умаляет значимости результатов анализа.

Оценка результата воздействия разных антигипертензивных препаратов в схемах комбинированной терапии на функцию почек в реальных исследованиях очень важна. Почечные исходы наблюдаются при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы; увеличение их частоты отмечается и среди пациентов с АГ, МС и СД. Кроме того, даже небольшое снижение СКФ, менее 81 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, ассоциируется с дополнительным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, терминальной ХПН и смертности. Поэтому задача выявления (по параметрам СКФ) и предупреждения нарушений функции почек с помощью рациональной фармакотерапии является крайне актуальной. Однако проведение прямых сравнительных исследований одновременно нескольких комбинаций антигипертензивных препаратов в рамках одного исследования невозможно, поэтому требуется применение других современных математических подходов. В качестве такого подхода мы использовали РФА.

При проведении РФА был установлен значимый вклад клинических факторов в развитие нарушения функции почек, таких как возраст, степень АГ, наличие метаболических нарушений и МС, который иногда “маскирует” результат воздействия фарма-

копрепаратов. Применение РФА для оценки влияния комбинаций антигипертензивных препаратов на функцию почек позволило разделить вклад клинических факторов и факторов фармакотерапии (препаратов и доз). Это объясняет различия по влиянию схем комбинированной терапии на показатели сывороточного креатинина и СКФ, полученные с помощью простой статистики и РФА. Например, такие факторы, как возраст, степень АГ и наличие метаболических нарушений, оказывают значимое по величине отрицательное воздействие на уровень сывороточного креатинина и СКФ, сопоставимое с ролью комбинаций препаратов, а в отдельных случаях и превышающее ее. Устранение влияния значимых клинических факторов в РФА позволило выявить “чистый” эффект комбинаций антигипертензивных препаратов, причем более точный результат связан с оценкой динамики СКФ, а не

уровня сывороточного креатинина. В целом, комбинации, включающие тиазидные диуретики, оказывают негативное воздействие на функцию почек, особенно в сочетании с  $\beta$ -АБ. Нивелирование этого эффекта возможно только при использовании тиазидных диуретиков в сочетании с ИАПФ в полных терапевтических дозах. Наоборот, комбинации, содержащие  $\beta$ -АБ, особенно в сочетании с дигидропиридинами (главным образом с амлодипином), оказывают благоприятное взаимопоптенцирующее действие на функцию почек. В отличие от дигидропиридинов верапамил в сочетании с ИАПФ такого эффекта не имеет. По влиянию на функцию почек ИАПФ в комбинированной терапии АГ не имеют значимого преимущества перед другими классами антигипертензивных препаратов.

*С рекомендуемой литературой  
вы можете ознакомиться  
на нашем сайте [www.atmosphere-ph.ru](http://www.atmosphere-ph.ru)*

## Combination Antihypertensive Therapy and Renal Function in Patients with Arterial Hypertension

E.E. Alimova, M.V. Leonova, and U.B. Belousov

Seven antihypertensive combinations were analyzed in 144 patients with arterial hypertension. Regression factor analysis showed that metoprolol and hydrochlorothiazide combination was the worst for renal function and Tenochek and Noliprel were the best. Full therapeutic doses of thiazide diuretics have additional negative influence and full doses of beta blockers and ACE inhibitors have additional benefits.

*Key words:* combination therapy, arterial hypertension, renal function.

## Книги и журналы издательства АТМОСФЕРА

На сайте **atm-press.ru** вы сможете **ПРИБОРЕСТИ** все наши книги, журналы и диски по издательским ценам без магазинных наценок. Также на сайте **atm-press.ru** **В БЕСПЛАТНОМ ДОСТУПЕ** вы найдете архив журналов издательства “Атмосфера”, переводов на русский язык руководств и популярных брошюр.