

ВЫБОР АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ

М.Н. Мамедов*¹, О.М. Драпкина²

¹Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава; 101990 Москва, Петроверигский пер., 10

²Клиника пропедевтики внутренних болезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

Выбор антигипертензивной терапии у больных с артериальной гипертонией и хроническими заболеваниями печени

М.Н. Мамедов*¹, О.М. Драпкина²

¹Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава; 101990 Москва, Петроверигский пер., 10

²Клиника пропедевтики внутренних болезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

За последние годы в общетерапевтической практике число пациентов с коморбидными состояниями заметно выросло. Среди пациентов с артериальной гипертонией (АГ) наряду с метаболическими факторами риска встречаются и хронические диффузные заболевания печени (в 40 % случаев). В статье на примере конкретного исследования продемонстрированы преимущества лизиноприла у пациентов с АГ и диффузными заболеваниями печени.

Ключевые слова: артериальная гипертония, хронические заболевания печени, лизиноприл.

РФК 2008;4:65-68

Choice of antihypertensive therapy in patients with arterial hypertension and chronic liver diseases

M.N. Mamedov*¹, O.M. Drapkina²

¹State Research Center of Preventive Medicine of Rosmedtechnology, Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

²Clinic of Propaedeutics of Internal Medicine, Moscow Medical Academy named after M.I. Setchenov

A number of comorbid patients is increasing significantly. Chronic diffusive liver diseases meet at 40 % of patients with hypertension. Lisinopril advantages in patients with hypertension and diffusive liver diseases are shown in the article on example of concrete study.

Key words: arterial hypertension, chronic liver disease, lisinopril.

Rational Pharmacother. Card. 2008;4:65-68

*Автор, которому следует направлять корреспонденцию (Corresponding author): E-mail: mmamedov@gnicpm.ru

Введение

По данным ВОЗ, на рубеже веков проявляется тенденция к заметному снижению рождаемости и старению человеческой популяции. Другими словами, в развитых странах мира преобладает доля лиц старшего возраста, что ассоциируется с увеличением хронических неинфекционных заболеваний. Исследования показывают, что частота коморбидных состояний постоянно увеличивается [1]. Так, по данным Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины, среди лиц с наличием метаболических факторов риска, таких как артериальная гипертония, ожирение и дислипидемия, в 70 % случаев встречаются другие соматические заболевания: хронический холецистит, жировая дистрофия печени, атеросклероз сонных артерий, варикозное расширение вен нижних конечностей и др. [2] (рис. 1).

Диффузные заболевания печени в общетерапевтической практике

В 90-х годах существовало мнение, что жировая дистрофия печени является одним из клинических проявлений метаболического синдрома. Жировая дистрофия печени (стеатогепатит, или жировой гепатоз) является самостоятельным заболеванием (или синдромом) и характеризуется внутри- или внеклеточным отложением жировых капель. Это состояние наблюдается

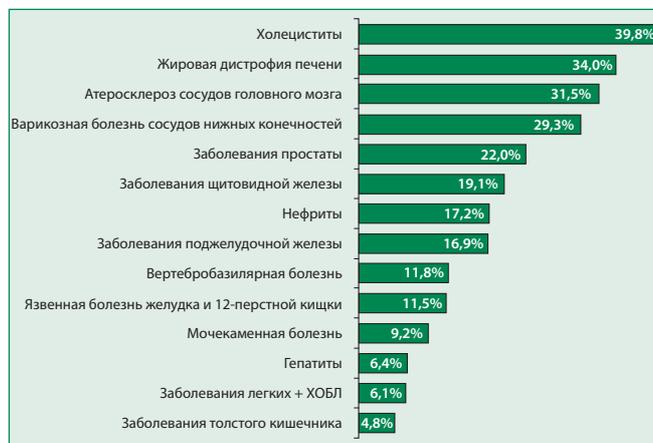


Рисунок 1. Сочетание АГ с другими соматическими заболеваниями

как вторичное метаболическое нарушение при многих интоксикациях, несбалансированном питании или эндогенных метаболических расстройствах, к числу которых относится сахарный диабет и/или ожирение [3]. В исследовании О.М. Драпкиной и соавторов была выявлена связь между уровнем печеночных трансаминаз и показателями инсулинорезистентности у больных стеатогепатитом [4]. Предполагается, что улучшение функционального состояния печени может вызвать уменьшение инсулинорезистентности. В свою очередь, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия посредством

влияния на PPAR γ -рецепторы в печени стимулируют липогенез в гепатоцитах и липолиз в жировой ткани. Это приводит к жировой дистрофии печени, а впоследствии – к неалкогольному стеатогепатиту и усугублению инсулинорезистентности на фоне повышения уровня триглицеридов в плазме крови. Так формируется своеобразный замкнутый круг [4].

В последние годы отмечается увеличение частоты и лекарственного гепатита. По данным различных источников, в структуре заболеваний печени он занимает около 17%. В общетерапевтической практике нередко одновременно назначается не менее 3-4-х препаратов с различными механизмами действия, которые, в основном, метаболизируются в печени. Некоторые группы препаратов при длительном применении увеличивают риск развития лекарственного гепатита. К числу этих препаратов относятся нестероидные противовоспалительные препараты, тиреостатические и антиаритмические средства (амиодарон), некоторые гиполипидемические и туберкулостатические препараты и другие. Поэтому при выборе лекарственной терапии наряду с оценкой эффективности конкретного препарата необходимо учитывать некоторые факторы. А именно - сопутствующие заболевания, характеристику действующего вещества и его влияние на обмен веществ, демографический профиль конкретного пациента [4].

По данным различных источников, ежегодно в России около 13 000 больных умирают от алкогольного цирроза печени [5]. В популяционном исследовании, посвященном выявлению факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) среди взрослых лиц отдельно взятого города Приволжского округа, проведена оценка социального статуса и поведенческих факторов риска. Показано, что среди мужчин трудоспособного возраста, имеющих ССЗ, около 77% регулярно употребляют алкоголь и 30% из них – злоупотребляют. При этом большинство из них ведет малоподвижный образ жизни и курит [2].

Таким образом, среднестатистический пациент с артериальной гипертензией (АГ) и другими факторами риска в большинстве случаев имеет сопутствующие хронические заболевания печени. В некоторых случаях они имеют патогенетическую связь. В общетерапевтической практике врачи часто курируют пациентов с АГ, имеющих алкогольный или неалкогольный стеатогепатит, а также вирусные и лекарственные поражения печени. Это обстоятельство требует разработки алгоритмов ведения таких больных.

Антигипертензивная терапия и диффузные заболевания печени

При назначении антигипертензивной терапии необходимо учитывать ряд факторов: патогенетические

особенности артериальной гипертензии, наличие факторов риска, поражение органов мишеней и сопутствующие заболевания. В обновленных Европейских рекомендациях ингибиторы АПФ входят в пять основных антигипертензивных групп препаратов. Ингибиторы АПФ имеют широкий спектр показаний и могут применяться на всех этапах сердечно-сосудистого континуума. Широкий спектр показаний обусловлен, в первую очередь, наличием достаточного количества клинических исследований с позитивным снижением различных сердечно-сосудистых осложнений. В этих исследованиях была показана эффективность ингибиторов АПФ как в монотерапии, так и в комбинации с другими гипотензивными препаратами. Можно предполагать, что антигипертензивные препараты с отсутствием отрицательных метаболических эффектов (в первую очередь, на липидный и углеводный обмен) способны больше снижать риск сердечно-сосудистых осложнений. Имеются предпосылки для широкого применения ингибиторов АПФ и у больных с метаболическим синдромом. Действие на ренин-ангиотензин-альдостероновую и калликреин-кининовую систему потенциально может корригировать метаболические нарушения вследствие нейромедиаторной активности [6].

Преимущества применения того или иного ингибитора АПФ определяются не только его эффективностью, но и безопасностью, что приобретает особое значение при наличии сопутствующих заболеваний. Одним из широко применяемых ингибиторов АПФ является лизиноприл. Эффективность его изучена в клинических исследованиях с участием 53 000 пациентов как при АГ, так и у лиц с хронической сердечной недостаточностью и острым инфарктом миокарда [7].

Лизиноприл является первично активным ингибитором АПФ, связь которого с белками плазмы составляет не более 5% и полностью выводится из организма почками (табл. 1). Кроме того, лизиноприл является гидрофильным ингибитором АПФ, что обуславливает его фармакодинамические преимущества у тучных лиц вследствие отсутствия перераспределения в жировой ткани [7]. Отсутствие трансформации в печени делает его препаратом выбора при сопутствующей патологии печени.

С целью изучения эффективности и безопасности различных режимов антигипертензивной терапии у лиц с АГ и хроническими заболеваниями печени сотрудниками Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко проведено сравнительное исследование [4]. Продолжительность исследования составила 12 нед. Было обследовано 104 пациента с АГ, которые в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующей патологии печени распределены в две группы. В основную группу вошли 60 больных с АГ и неалкогольным стеатогепатитом.

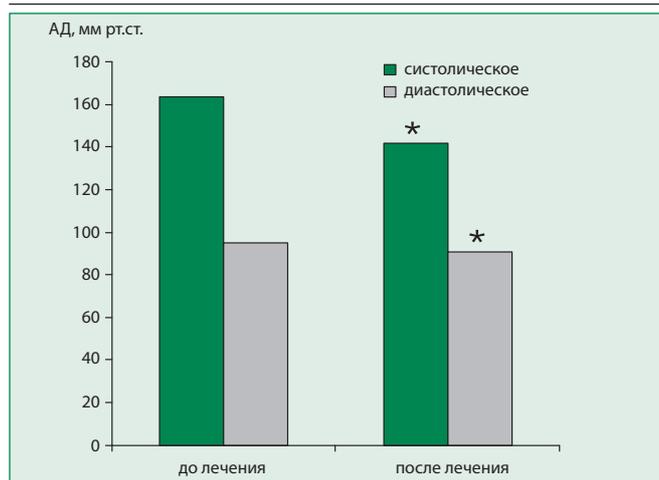


Рисунок 2. Изменение уровня АД на фоне Лизинрила у лиц с АГ, ожирением и высоким сердечно-сосудистым риском (адаптировано из [8])
* $p < 0,05$ (по сравнению с исходным уровнем)

патитом. Группа контроля составлена из 44 больных с АГ без установленного заболевания печени. Больные обеих групп были сопоставимы по полу, возрасту и антропометрическим показателям. Больные основной группы были разделены на 3 подгруппы. Первая подгруппа пациентов ($n=23$) получала лизиноприл в виде монотерапии (средняя доза 20 мг в сутки), при недостаточной эффективности добавляли второй антигипертензивный препарат. Вторая подгруппа пациентов ($n=22$) лечилась каптоприлом в виде монотерапии (средняя доза 100 мг в сутки) с дальнейшим добавлением других антигипертензивных препаратов. Третья подгруппа пациентов ($n=15$) принимала амлодипин (средняя доза 10 мг в сутки). До и после исследования

всем пациентам наряду с клиническим осмотром и биохимическими исследованиями проводились ЭКГ в покое, ЭХО КГ и суточное АД мониторинг. Через 12 нед от начала исследования в группе пациентов, получавших лизиноприл, отмечено достоверное снижение основных гемодинамических показателей по данным суточного АД мониторинга. А именно: среднесуточное систолическое АД снизилось со $150,2 \pm 16,9$ до $129,5 \pm 9,4$ мм рт.ст., среднесуточное диастолическое АД с $94,2 \pm 12,4$ до $74,1 \pm 5,4$ мм рт.ст. Аналогичная тенденция к снижению среднесуточного систолического АД и среднесуточного диастолического АД отмечается в остальных двух подгруппах. Под воздействием активной антигипертензивной терапии статистически значимо снизились также индексы времени повышения систолического и диастолического АД, что свидетельствует о хорошем контроле АГ в течение суток. Наименьшие значения этих индексов наблюдались в группе применения лизиноприла.

Для оценки профиля безопасности проводился мониторинг уровней аспарагиновой трансаминазы (АсАТ), аланиновой трансаминазы (АлАТ) и билирубина на протяжении всего исследования. При применении лизиноприла у больных с неалкогольным стеатогепатитом наблюдалось достоверное улучшение состояния печени, проявившееся снижением печеночных трансаминаз и билирубина. В табл. 2 представлена динамика показателей состояния печени в трех основных подгруппах с АГ и неалкогольным стеатогепатитом, получавших различные антигипертензивные препараты, и в контрольной группе с АГ без патологии печени [4].

Таким образом, прием лизиноприла в средней

Таблица 1. Ингибиторы АПФ: фармакокинетика

Название препарата	Активное вещество	Связь с белками плазмы	Пути выведения
Каптоприл	Каптоприл	26-30%	Печень 10%, Почки 90%
Эналаприл	Эналаприлат	50%	Печень 10%, Почки 90%
Лизиноприл	Лизиноприл	5%	Почки 100%
Рамиприл	Рамиприл или рамиприлат	75%	Печень 40%, Почки 60%
Физиоприл	Физиоприлат	95%	Печень 50%, Почки 50%
Трандолаприл	Трандолаприлат	94%	Печень 67%, Почки 33%
Квинаприл	Квинаприлат	97%	Печень 50%, Почки 50%
Периндоприл	Периндоприлат	20%	Печень 10%, Почки 90%

Таблица 2. Показатели состояния печени в группах пациентов с АГ и неалкогольным стеатогепатитом (основная группа) и в группе АГ без патологии печени (контрольная группа) (адаптировано из [4])

Показатель	Лизиноприл		Каптоприл		Амлодипин		Контроль	
	исходно	Через 12 недель	исходно	Через 12 недель	исходно	Через 12 недель	исходно	Через 12 недель
АлАТ, МЕ/л	71±32	55±13*	71±30	66±11*	71±30	79±15	22±6	24±6
АсАТ, МЕ/л	68±26	60±15*	67±21	63±12*	67±21	72±17	20±5	16±4
Билирубин, мг%	1,0±0,4	0,8±0,2*	1,0±0,4	1,0±0,2	1,0±0,4	1,0±0,2	0,7±0,1	0,8±0,1

* $p < 0,05$ достоверность различий между значениями до и после лечения.

дозе от 10 мг до 20 мг в сутки обеспечивает адекватный гипотензивный эффект в течение суток (сопоставимый с другими антигипертензивными препаратами) у больных АГ с сопутствующими заболеваниями печени [4]. В ходе исследования было выявлено некоторое превосходство лизиноприла над другими препаратами в виде значимого снижения уровней печеночных ферментов и общего билирубина у лиц с АГ и неалкогольным стеатогепатитом. В целом, исследование доказало хорошую переносимость лизиноприла у пациентов с заболеваниями печени [4].

На российском рынке лизиноприл представлен только дженериками, одним из которых является Листрил® («Д-р Редди'с», Индия), выпускающийся в двух терапевтических дозах – 5 мг и 10 мг. Результаты фармакокинетических исследований свидетельствуют, что Листрил® высоко биоэквивалентен оригинальному препарату Зестрил («Астра Зенека»). Кроме того, качество лизиноприла, входящего в состав препарата Листрил®, соответствует всем требованиям Фармакопеи США, что говорит о соответствии качества препарата Листрил® качеству оригинального препарата, который в России не зарегистрирован.

Клиническая эффективность препарата Листрил® изучена в открытом пилотном исследовании у лиц с мягкой и умеренной АГ [8]. В исследование были включены 42 пациента с АГ со средней анамнестической длительностью 10 лет, у 24 больных (57,3%) имелась патология печени. Данные нарушения были незначительны и проявлялись либо в виде диффузных изменений паренхимы печени при ультразвуковом исследовании, выявлении желче-каменной болезни, либо повышении уровня АЛТ, АСТ, билирубина в биохимическом анализе крови. 8 мужчин и 1 женщина злоупотребляли алкоголем. Исходный уровень систолического АД составил $163,3 \pm 1,14$ мм рт.ст. и диастолического АД $95,3 \pm 0,66$ мм рт.ст. Большинство пациентов имели высокий (53,7%) и очень высокий (25,9%) суммарный сердечно-сосудистый риск, что обусловлено наличием сопутствующих факторов риска. В частности, среднее значение индекса массы тела составило $29,9 \pm 0,38$ кг/м² и 60% пациентов имели ожирение I-II степени. Пациенты получали Листрил® в

суточной дозе 10-20 мг. При недостижении целевых уровней АД добавлялся второй препарат - амлодипина малеат (Стамло® М, «Д-р Редди'с», Индия). Через 4 недели лечения уровень систолического АД статистически значимо снизился на 13% (рис. 2). При этом на фоне монотерапии целевые уровни АД достигнуты у 43% пациентов.

Наряду с этим антигипертензивная терапия с использованием препарата Листрил® привела к снижению уровня микроальбуминурии. Так, в конце исследования число пациентов с микроальбуминурией уменьшилось на 30%. Хороший антигипертензивный эффект в сочетании со слабopоложительным метаболическим эффектом привели к снижению суммарного сердечно-сосудистого риска, рассчитанного по Европейской модели SCORE на 25%. Таким образом, у лиц с АГ и сопутствующей патологией и факторами риска Листрил® оказал хороший антигипертензивный эффект и благоприятное влияние на другие маркеры ССЗ [8].

Заключение

В клинической практике все чаще встречаются пациенты с коморбидными состояниями. Среди пациентов с АГ одними из часто встречаемых сопутствующих патологий выступают хронические заболевания печени, которые выявляются примерно в 40% случаев. При подборе лекарственной терапии необходимо учитывать не только эффективность, но и безопасность действующего вещества. Лизиноприл является первично активным ингибитором АПФ, у которого для проявления эффекта не требуется предварительной биоактивации в печени. Он выводится через почки в неизменном виде и не взаимодействует на уровне печени с другими лекарственными препаратами и алкоголем.

Результаты проведенного клинического исследования показывают, что у пациентов с АГ и хроническими заболеваниями печени лизиноприл (Листрил®, Д-р Редди'с, Индия) оказывает хороший антигипертензивный эффект и снижает суммарный сердечно-сосудистый риск. Лизиноприл имеет некоторое протективное действие в отношении печени и может рассматриваться в качестве препарата выбора при АГ и сопутствующей патологии печени.

Литература

1. Athyros V.G., Liberopoulos E.N., Mikhailidis D.P. et al. Association of drinking pattern and alcohol beverage type with the prevalence of metabolic syndrome, diabetes, coronary heart disease, stroke, and peripheral arterial disease in a Mediterranean cohort. *Angiology* 2007;58(6):689-97.
2. Mamedov M.N., Suslonova N.V., Lisenkova I.Yu. et al. Metabolic syndrome prevalence in Russia: preliminary results of a cross-sectional population study. *Diab Vasc Dis Res* 2007; 4 Suppl 1:S46-47
3. Zafrani E.S. Non-alcoholic fatty liver disease: an emerging pathological spectrum. *Virchows Arch* 2004;444 (1):3-12
4. Драпкина О.М., Тунов Д.А. Особенности лечения артериальной гипертензии у больных с заболеваниями печени. *Российские медицинские вести* 2008;(3):43-8.
5. Абдурахманов Д.Т. Алкогольный гепатит: клиническая характеристика, течение и прогноз. *Фарматека* 2008;(2):25-33.
6. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-97.
7. Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю. Лизиноприл в кардиологической практике: данные доказательной медицины. *Рационал Фармакотер Кардиол* 2007;(5):79-83.
8. Кательницкая Л.И., Хаишева Л.А., Глова С.Е. Суммарный сердечно-сосудистый риск у больных с гипертонической болезнью: возможности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. *Рационал Фармакотер Кардиол* 2007;(5):9-14.