

Особенности антигипертензивной терапии у пациентов с патологией печени. Можно ли снизить риск фиброза печени, влияя на активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы?

О.М. Драпкина, Ю.В. Дуболазова

Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова, клиника пропедевтики внутренних болезней им. В.Х. Василенко, Москва, Россия

Драпкина О.М. — д.м.н., профессор, заведующая отделением кардиологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова (ММА им. И.М. Сеченова); Дуболазова Ю.В. — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ММА им. И.М. Сеченова.

Контактная информация: Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова, клиника пропедевтики внутренних болезней им. В.Х. Василенко, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, Москва, Россия, 119881. E-mail: drapkina@bk.ru (Драпкина Оксана Михайловна).

Резюме

В статье представлен анализ данных литературы о тактике ведения пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и сопутствующими заболеваниями печени. При заболеваниях печени изменение ее цитоархитектоники является результатом воспаления и фиброза. Применение блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (РАС) позволяет уменьшить степень повреждения тканей и фиброза независимо от действия на артериальное давление (АД). Однако у большинства гипертоников с патологией печени необходимо применение более одного антигипертензивного препарата. Применение комбинированной терапии у пациентов с АГ и сопутствующей патологией печени позволяет в более короткие сроки достичь целевых значений АД, снизить вероятность развития побочных эффектов препаратов, а также приводит к улучшению функции печени.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, патология печени, блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Antihypertensive therapy in patients with liver diseases. Can we decrease the risk of liver fibrosis by affecting renin-angiotensin system?

O.M. Drapkina, Y.V. Dubolazova

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, V.Ch. Vasilenko Propedeutics Department, Moscow, Russia

Corresponding author: I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, V.Ch. Vasilenko Propedeutics Department, 1-1 Pogodinskaya st., Moscow, Russia, 119881. E-mail: drapkina@bk.ru (Drapkina Oxana, MD, PhD, Professor, the Chief of the Cardiology Department at I.M. Sechenov Moscow Medical Academy).

Abstract

The paper summarizes data on antihypertensive treatment in hypertensive patients with concomitant hepatic diseases when inflammation and fibrosis result in liver cytoarchitecture changes. Rennin-angiotensin-aldosterone system blockade enables to reduce tissue damage and fibrosis development regardless of blood pressure decrease. The majority of hypertensive patients requiring combination antihypertensive therapy can benefit in achieving target blood pressure faster, decreasing side effects risk, and in improving liver function.

Key words: hypertension, liver diseases, rennin-angiotensin-aldosterone system blockade.

Статья поступила в редакцию: 20.05.09. и принята к печати: 30.06.09.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) — бич современной цивилизации. По данным Американской Ассоциации Сердца, каждый третий взрослый американец имеет повышенное артериальное давление (АД), а 35 % из них даже не подозревают о наличии у них гипертонии.

В России около 40 % населения страдает АГ, однако среди них лишь 13–20 % получает эффективную антигипертензивную терапию [1]. В Европе и Северной Америке этот показатель в два раза выше.

При выборе антигипертензивного препарата необходимо учитывать сопутствующую патологию. В клини-

ческой практике врачу часто приходится сталкиваться с сочетанием у больного АГ и патологии печени. Возникает вопрос о выборе эффективного и безопасного препарата с минимальным риском развития нежелательных явлений, особенно при нарушении функции печени.

Ренин-ангиотензиновая система и печень

Ключевым звеном в формировании сосудистого сопротивления, поддержании гомеостаза натрия и воды является ренин-ангиотензиновая система (РАС). Считается, что ангиотензин II (АТ II) служит первичным эффекторным белком этой системы. АТ II образуется преимущественно под воздействием ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) на ангиотензин I. АТ II оказывает свое действие главным образом через рецепторы к ангиотензину II 1 типа (АТ1), которые вместе с АПФ представляют «классическую» схему РАС [2]. Лекарственная терапия, направленная на звенья РАС посредством ингибирования образования АТ II и блокирования рецепторов к нему, широко распространена в клинической практике. Применение ингибиторов АПФ (ИАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II 1 типа (БРА) позволяет уменьшить степень повреждения тканей и фиброз при сердечных заболеваниях независимо от действия на АД [2, 4]. В 2000 г. две группы ученых, используя различные методики, выявили гомолог АПФ, названный АПФ2, который расщепляет АТ II с формированием биологически активного гептапептида, АТ (1–7). По существу, АПФ2, АТ (1–7) и его предполагаемые рецепторы — мас-рецепторы — представляют «альтернативную» схему РАС, допускающую наличие противоположного действия АТ II [2]. Интересен тот факт, что ИАПФ и БРА повышают продукцию АТ (1–7). Предполагается, что некоторые положительные эффекты этих препаратов опосредованы скорее активацией АТ (1–7), чем ингибированием продукции АТ II или его рецепторов [2, 4].

В настоящее время хорошо известно, что при заболеваниях печени избыточно экспрессируются не только «классические» компоненты РАС, такие как ренин, АПФ, АТ II и АТ1 рецепторы, но активируются также и компоненты «альтернативной» РАС (АПФ2, АТ (1–7), мас-рецепторы) [2]. Существует точка зрения, что «классические» компоненты РАС могут способствовать развитию фиброза, в то время как «альтернативные» могут активироваться с целью поддержания нормального гомеостаза.

При заболеваниях печени изменение ее цитоархитектоники является результатом воспаления и фиброза. Эти изменения приводят к капилляризации синусоидов гепатоцитов, повышенному формированию экстрацеллюлярного матрикса и повышенной резистентности гепатоцитов. Последнее затрудняет печеночный кровоток и приводит к портальной гипертензии. Расширение воротной вены вследствие повышенной резистентности гепатоцитов и оксидативный стресс приводят к высвобождению вазодилаторов, таких как оксид азота, которые запускают множество компенсаторных механизмов, имеющих значение для восстановления

функционального объема крови. Триггером является задержка в организме натрия и воды, а также стимуляция симпатической нервной системы. Это приводит к возникновению асцита, отеков, гепаторенального синдрома и гипердинамическому кровообращению, что типично для пациентов с выраженными заболеваниями печени. РАС непосредственно вовлечена в этот процесс.

Таким образом, влияя на звенья РАС антагонистами «классического» пути или антагонистами «альтернативного» пути, можно добиться положительного терапевтического эффекта [2]. Однако необходимо соблюдение равновесия между возможными благоприятными эффектами и потенциальными побочными эффектами такой терапии, так как активируются компенсаторные механизмы РАС, необходимые для поддержания адекватной циркуляции.

Влияние блокаторов РАС на прогрессирование фиброза печени

Считается, что звездчатые клетки печени играют ключевую роль в фиброгенезе в печени. Существует много данных, поддерживающих предположение о том, что АТ II запускает активацию и дифференцировку этих клеток в миофибробласты [2]. Более того, АТ II способствует сокращению миофибробластов, их пролиферации, запускает высвобождение провоспалительных цитокинов, а также способствует накоплению экстрацеллюлярного матрикса [2]. Несмотря на то, что оба типа рецепторов к АТ II (АТ1 и АТ2) экспрессируются в печени, АТ1 рецепторов гораздо больше, и считается, что именно они ответственны за все эффекты, опосредованные АТ II [2–3]. Исследования на мышцах показали, что дефицит АТ1А рецепторов защищает от фиброза печени, в то время как дефицит АТ2 рецепторов способствует прогрессированию фиброза [2]. Большое количество исследований на животных моделях продемонстрировало антифибротический эффект ИАПФ и БРА [2–5]. Однако существует немного информации о подобных исследованиях у людей с заболеваниями печени. Возможно, это связано с необходимостью проведения множественных биопсий для гистологического подтверждения регрессирования фиброза. К тому же медленное прогрессирование фиброза при многих заболеваниях, таких как хронический гепатит С (ХГС) и неалкогольная жировая болезнь печени делают достаточно трудной оценку положительного влияния антифибротической терапии.

Данные экспериментального исследования, в котором оценивался эффект 6-месячной терапии лозартаном при фиброзе печени и ХГС показали значительное уменьшение степени фиброза в группе леченых пациентов, по сравнению с группой контроля [2]. Другое исследование проведено среди 30 пациентов с ХГС и умеренным фиброзом, которых лечили лозартаном в дозе 50 мг/день и урсодезоксихолевой кислотой в дозе 600 мг/день. В группе контроля пациенты получали только урсодезоксихолевую кислоту. Было выявлено значительное снижение маркеров фиброза печени, таких как трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (ТФР $\beta 1$), и коллагена IV типа в группе пациентов, получавших лозартан и урсодезоксихолевую

кислоту [2]. Однако значительных изменений по шкале оценки фиброза в обеих группах не выявлено.

В другом исследовании изучались исходы у пациентов с ХГС, леченных низкими дозами интерферона (ИФЕ альфа 3×160 ЕД 3 раза в неделю в течение 12 месяцев) в комбинации с ИАПФ (периндоприл 4 мг/день). Лечение сопровождалось значительным снижением маркеров фиброза в сыворотке крови (гиалуриновой кислоты, коллагена IV типа 7S и III-N-пептида проколлагена). Однако гистологическое исследование проведено не было. Хотя в этом исследовании не было группы пациентов, принимающих только периндоприл, в последующем изучение аналогичной группы показало, что монотерапия периндоприлом снижает уровень маркеров фиброза в сыворотке крови у больных с ХГС [2]. Ретроспективный анализ данных литературы выявил, что у пациентов после трансплантации печени, имеющих гепатит С и принимавших блокаторы РАС, вероятность развития тяжелого фиброза в течение 1–10 лет после трансплантации достоверно ниже ($p < 0,05$) по сравнению с теми, кто не принимал препараты этой группы [2].

Единичные исследования посвящены применению блокаторов РАС при неалкогольном стеатогепатите (НАСГ). Данные одного такого исследования свидетельствуют о том, что прием лозартана в дозе 50 мг/день в течение 48 недель у пациентов с АГ и НАСГ приводит к снижению уровня сывороточного ферритина, ТФР $\beta 1$ и аминотрансфераз [2]. У пяти пациентов отмечено уменьшение степени некровоспаления гепатоцитов [2].

Опубликованы результаты проспективного рандомизированного клинического исследования, проведенного на базе Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, в котором оценивалась эффективность и безопасность различных схем антигипертензивной терапии у пациентов с АГ и НАСГ [6]. Согласно полученным данным, лизиноприл является наиболее эффективным антигипертензивным препаратом у пациентов с АГ и НАСГ. Лизиноприл приводил к нормализации суточного профиля АД у наибольшего числа пациентов. При применении лизиноприла отмечалось некоторое улучшение функционального состояния печени, проявлявшееся статистически достоверным снижением уровней аминотрансфераз и билирубина [6].

Комбинированная антигипертензивная терапия у пациентов с заболеваниями печени

По данным рекомендаций по лечению АГ Европейского общества кардиологов 2007 г., монотерапия позволяет достичь целевых значений АД у ограниченного числа больных [7]. У большинства гипертоников необходимо применение более одного антигипертензивного препарата. Комбинация двух препаратов предпочтительна в качестве первой ступени у лиц со 2–3 степенью повышения АД и высоким или очень высоким суммарным риском развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [7]. Фиксированная комбинация двух антигипертензивных препаратов позволяет упростить схему лечения и повысить приверженность больного к терапии.

Преимуществами комбинированной терапии является возможность использования более низких доз каждого из препаратов, что ведет к меньшему числу побочных эффектов, по сравнению с терапией препаратами в полной дозе. Также сокращается время подбора эффективного антигипертензивного препарата и уменьшается период достижения целевых значений АД. Это имеет решающее значение для пациентов с высоким и очень высоким риском ССО.

Широко распространенной и доступной фиксированной комбинацией антигипертензивных препаратов является сочетание ИАПФ и тиазидных диуретиков. В настоящее время в арсенале врачей имеется немало подобных фиксированных комбинаций. Стоит отметить, что при выборе схемы антигипертензивной терапии больным с диффузными заболеваниями печени следует отдавать предпочтение препаратам, имеющим преимущественно почечный тип элиминации, что в равной мере относится как к ИАПФ, так и к блокаторам ангиотензиновых рецепторов.

Литература

1. Шальнова С.А., Марцевич С.Ю., Деев А.Д. и др. Артериальная гипертензия в России: исследование «ПРОЛОГ» как способ доказательства возможностей современной терапии // Рацион. фармакотерапия в кардиологии. — 2005; № 1.
2. Lubel J.S., Herath C.B., Burrell L.M., Angus P.W. Liver disease and the renin-angiotensin system: recent discoveries and clinical implications // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2008. Vol. 23, № 9. — P. 1327–1338.
3. Shen X.Z., Xiao H.D., Li P. et al. New insights into the role of angiotensin-converting enzyme obtained from the analysis of genetically modified mice // J. Mol. Med. — 2008. — Vol. 86, № 6. — P. 679–684.
4. Casillas-Ramirez A., Amine-Zaouali M., Massip-Salcedo M. et al. Inhibition of angiotensin II action protects rat steatotic livers against ischemia-reperfusion injury // Crit. Care Med. — 2008. — Vol. 36, № 4. — P. 1256–1266.
5. Toblli J.E., Muñoz M.C., Cao G. et al. ACE inhibition and AT1 receptor blockade prevent fatty liver and fibrosis in obese Zucker rats // Obesity (Silver Spring). — 2008. — Vol. 16, № 4. — P. 770–776.
6. Драпкина О.М., Тутнов Д.А. Особенности лечения артериальной гипертензии у больных с заболеваниями печени // Рос. мед. вестн. — 2008. — Т. XIII, № 3. — С. 43–48.
7. Рекомендации по лечению артериальной гипертензии Европейского Общества Гипертензии и Европейского Общества Кардиологов 2007 г.
8. Gerc V., Begović B., Vehabović M. et al. Effects of fixed combination of lisinopril plus hydrochlorothiazide on regression of left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: an opened, multi-centre, prospective clinical trial // Bosn. J. Basic Med. Sci. — 2008. — Vol. 8, № 3. — P. 214–219.
9. Gerc V., Begović B., Vehabović M. et al. Fixed combination lisinopril plus hydro-chlorothiazide in the treatment of essential arterial hypertension: an opened, multi-centre, prospective clinical trial // Bosn. J. Basic Med. Sci. — 2007. — Vol. 7, № 4. — P. 377–382.