

2-Е МЕСТО В КОНКУРСЕ ПО ГЕПАТОЛОГИИ НОГР ЗА 2008 г.

КОРРЕКЦИЯ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ПОЧЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ НЕБИВОЛОЛОМ И ЛИЗИНОПРИЛОМ У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

Федуленкова Л. В.

ГУ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ДЗ г. Москва

Федуленкова Людмила Викторовна
 111123 г. Москва, ш. Энтузиастов, д.86
 Тел.: 8 (495) 3043025

РЕЗЮМЕ

В ходе проведенного исследования выполнена сравнительная оценка эффекта и безопасности применения β -адреноблокатора небиволола и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента лизиноприла на портальный и почечный кровоток у больных циррозом печени. Исследование проводилось у 72 больных, из них цирроз печени без асцита был у 39 больных (1-я группа), 32 больных циррозом печени с асцитом (2-я группа). На фоне терапии небивололом в дозе 2,5 мг/сутки отмечалось достоверное снижение параметров портальной гипертензии (снижение портоинозного градиента давления (ПВГД) на 19,3% ($p = 0,048$)) у больных циррозом печени класс А по Чайлд-Пью без асцита. Применение лизиноприла в дозе 2,5 мг/сутки не выявило достоверных изменений показателей портального кровотока в обеих группах. Однако у больных ЦП без асцита отмечалось улучшение почечной гемодинамики (увеличение ФПР на 56%, ЭПП — на 17,3%). Увеличение дозы лизиноприла до 5 мг/сутки выявило положительную динамику — показатель ПВГД снизился на 18,1%. В результате выраженного гипотензивного эффекта на фоне приема как небиволола, так и лизиноприла у больных ЦП класс В по Чайлд-Пью отмечены тенденции к снижению функциональных почечных показателей. Исследование показало, что при подборе терапии портальной гипертензии необходимо изучить функциональное состояние почек с целью предотвращения развития гепаторенального синдрома у больных циррозом печени.

Ключевые слова: небиволол; лизиноприл; портальная гипертензия; функциональный почечный резерв; эффективный почечный плазмоток; цирроз печени.

SUMMARY

The effect of nebevolol, β -blocker on the portal hypertension and renal blood flow and the safety of its use versus lisinopril, an angiotensin-converting enzyme inhibitor were examined in the patients with cirrhosis. 72 patients were examined (39 patients with cirrhosis of the liver without ascites — the 1st group and 32 patients with cirrhosis of the liver with ascites — the 2nd group). Trustworthy decrease of portal hypertension parameters (the decrease of portovenosis gradient of pressure (PPG) by 19,3% ($p = 0,048$)) in the patients with liver cirrhosis off class A on Child-Pugh without ascites with nebevolol was revealed. The trust worthy changes of portal blood flow was not revealed in all examined patients with lisinopril. But these patients without ascites have demonstrated the improvement of the renal hemodynamic (renal functional reserve (RFR) by 56%, effective renal plasma flow (ERPF) by 17,3%). The lisinopril intake 5 mg a day declines PPG by 18,1%. The tendency of the reduction of the functional index due to the expressed hypotensive effect of nebevolol and lisinopril was revealed in all examined patients with liver cirrhosis. So it was demonstrated that for the management of the portal hypertension in the patients with liver cirrhosis is necessary to examine of functional renal condition to prevent the development of hepatorenal syndrome.

Keywords: nebevolol; lisinopril; portal hypertension; renal functions reserve; effective renal plasma flow; liver cirrhosis.

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ

Развитие функциональной почечной недостаточности является частым осложнением портальной гипертензии у больных декомпенсированным циррозом печени [1; 5]. Вопросы формирования функциональных почечных нарушений до развития гепаторенального синдрома в зависимости от степени портальной гипертензии в настоящее время недостаточно исследованы [5; 6]. Известно, что в 99% случаев развитие гепаторенального синдрома отмечается у больных циррозом печени с асцитом. Показатель двухлетней выживаемости у больных циррозами с асцитом, которые поддаются диуретической терапии, составляют всего 50% [1], а из числа резистентных к медикаментозной терапии только 50% выживают в течение 6 месяцев. Механизмы, с помощью которых портальная гипертензия влияет на функциональные почечные нарушения и формирование асцита, полностью не выяснены [3; 5].

Общеизвестно, что при циррозе печени изменяются основные параметры центральной гемодинамики по гиперкинетическому типу, что приводит к артериальной гипотензии, формированию внутриклубочковой гипертензии с последующим снижением фильтрационной и экскреторной функций почек [1].

В настоящее время для медикаментозной терапии портальной гипертензии используют следующие группы препаратов: органические нитраты (нитроглицерин, изосорбит динитрат), β -адреноблокаторы: неселективные (пропранолол) и селективные (бетаксолол), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (эналаприл) и др. [2; 4]. Данные препараты влияют не только на параметры портального давления, но и на показатели центральной гемодинамики. Следовательно, при подборе лекарственной терапии портальной гипертензии необходимо учитывать не только влияние данных фармакологических средств на портальный кровоток, но и воздействие на центральную и почечную гемодинамику с целью предотвращения развития функциональных почечных нарушений. Таким образом, представляет интерес дальнейшее изучение влияния различных фармакологических препаратов на портальный и почечный кровоток с целью предотвращения развития осложнений лекарственной терапии.

Цель работы — повысить эффективность медикаментозной коррекции портальной гипертензии с учетом функционального состояния почек и показателей артериального давления у больных циррозом печени.

ЗАДАЧИ:

1. Оценить состояние функционального почечного резерва и натриевого дисбаланса у больных циррозом печени в зависимости от тяжести цирроза печени и уровня артериального давления.

2. Установить взаимосвязь между характером функциональных изменений почек и степенью портальной гипертензии у больных циррозом печени.

3. Оценить эффективность терапии β -адреноблокатором (небивололом) портальной гипертензии и функциональных нарушений почек.

4. Оценить эффективность терапии ингибитором АПФ (лизиноприлом) портальной гипертензии и функциональных нарушений почек.

5. Разработать алгоритм лечения портальной гипертензии у больных циррозом печени в зависимости от функционального состояния почек и показателей артериального давления.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе обобщены результаты обследования 72 больных циррозом печени (ЦП), находившихся на лечении в гепатологическом отделении Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии.

Средний возраст больных составил $53 \pm 3,1$ года (от 28 до 65 лет). Из них мужчин было 63 ($87,5 \pm 3,9\%$), женщин 9 ($12,5 \pm 3,8\%$). При изучении этиологии оказалось, что больные ЦП алкогольной этиологии составляют 43 ($59,7 \pm 5,6\%$), В-вирусной — 1 ($1,4 \pm 1,4\%$) больной, С-вирусной — 3 ($4,2 \pm 2,4\%$), сочетанной — 25 ($34,7 \pm 5,6\%$) больных.

Критерием включения больных в исследование было наличие цирроза печени установленной этиологии: алкогольной, вирусной, смешанной различной степени тяжести; портальной гипертензии, подтвержденной результатами ультразвукового исследования. Критериями исключения являлись больные с хронической почечной недостаточностью, острой и хронической сердечной недостаточностью, гипертонической болезнью, онкологическими заболеваниями, психическими заболеваниями, сахарным диабетом, циррозом печени класс С по Чайлд-Пью, гепаторенальным синдромом. Критериям включения отвечали 72 больных ЦП.

Обследуемые больные были разделены на две группы в зависимости от степени печеночно-клеточной недостаточности (по классификации Чайлд-Пью) и развития асцитического синдрома. В 1-й группе больных ЦП без асцита (класс А по Чайлд-Пью, средний балл 5,8) количество больных — 39 ($54,1\%$). Больные второй группы — ЦП с асцитом (класс В по Чайлд-Пью, средний балл 8,9) составили 33 ($45,9\%$).

Фармакологическая оценка препаратов проводилась внутри каждой группы больных. Группы были сопоставимы по возрасту, половой принадлежности. Подбор дозировок лекарственных препаратов проводился методом титрования. Изначально небиволол (небилет) и лизиноприл (диротон) назначался в дозе 2,5 мг/сутки в течение 5 дней. Мониторинг дозировки небиволола проводился исходя из частоты сердечных сокращений (уменьшение на 25% от исходного или до 55 в минуту), лизиноприла — снижением ПВГД ниже 12 мм рт. ст. или более чем на 20%. В случае достижения данных параметров терапию продолжали в прежних дозах. При отсутствии снижения ЧСС и ПВГД на 20–25% от исходного доза лекарственных препаратов увеличивалась до 5 мг/сутки. Критериями прекращения терапии являлись: снижение ЧСС менее 50 ударов/мин, развитие артериальной гипотонии (систолическое АД менее 90 мм рт. ст., диастолическое АД менее 55 мм рт. ст.). Оценка эффективности терапии проводилась на 21-й день.

При обследовании больных использовали лабораторные исследования (клинический анализ крови, биохимический анализ крови, анализ мочи). Функциональное состояние почек оценивалось по следующим параметрам: состояние канальцевой реабсорбции определяли по экскретируемой фракции (ЭФ) натрия, уровень клубочковой фильтрации (КФ) рассчитывали по методу Реберга — Тареева. Функциональный почечный резерв (ФПР) определяли как прирост клубочковой фильтрации, выраженный в процентах после введения дофамина в дозе 2–3 мкг/кг/мин внутривенно в течение 4 часов.

Для оценки портальной гипертензии всем больным проводили УЗИ органов брюшной полости и дуплексное сканирование сосудов портальной системы (ОСК ВВ, ОСК СА, СПИ, ПВГД),

ЭГДС. Динамическую сцинтиграфию почек с определением уровня эффективного почечного плазмотока (ЭПП) проводили больным до начала терапии и на 21-й день терапии фармакологическими препаратами (в норме ЭПП составляет 950–1050 мл/мин).

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи программ *Statistika 6* и «Биостат». Различия считались значимыми при уровне вероятности $p < 0,05$.

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

При сравнительной характеристике основных показателей функции почек выявлены достоверные различия функциональных параметров в зависимости от степени печеночно-клеточной недостаточности (табл. 1).

В группе больных ЦП с асцитом отмечалось достоверное снижение СКФ почек до $77,5 \pm 1,4$ мл/мин в отличие от неизмененного уровня СКФ в группе больных ЦП без асцита — $99,3$ мл/мин. Однако достоверных изменений показателей креатинина сыворотки крови не выявлено.

У больных ЦП без асцита увеличение скорости клубочковой фильтрации на фоне введения дофамина составило $13,5 \pm 4,7\%$ (что соответствует норме) в отличие от больных второй группы, где средний показатель ФПР был $8,4 \pm 2,8\%$.

При детальной оценке ФПР у больных первой группы ФПР был ниже нормы только у $2,6 \pm 2,5\%$, тогда как во второй группе количество больных со сниженным ФПР составило $69,7 \pm 8,1\%$ (рис. 1).

При оценке ЭПП у больных второй группы выявлено достоверное снижение данного показателя до $756,7 \pm 65$ мл/мин ($p < 0,05$) по сравнению с больными первой группы, где уровень ЭПП был снижен незначительно — 935 ± 76 мл/мин (рис. 2).

Таблица 1

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПРОБЫ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ (М ± м)		
Показатели	Больные ЦП без асцита, n = 39	Больные ЦП с асцитом, n = 33
Натрий сыворотки крови (ммоль/л)	139,0 ± 0,9	134,8 ± 1,39
Натрий мочи (ммоль/л)	136,7 ± 33,7	73,0 ± 10,3*
Экскретируемая фракция натрия (%)	1,02 ± 0,21	0,45 ± 0,12Q
Калий сыворотки крови (моль/л)	4,5 ± 0,18	4,12 ± 0,08
Креатинин сыворотки крови (мкмоль/л)	78,7 ± 8,5	97,9 ± 6,1
Клубочковая фильтрация (мл/мин)	99,3 ± 5,9	77,5 ± 1,4*
Функциональный почечный резерв (%)	13,5 ± 4,7	8,4 ± 2,8*,
Эффективный почечный плазмоток мл/мин	935,15 ± 76	756,7 ± 64*

1 — достоверность критерия t; $p < 0,05$ между 1-й и 2-й группами.

Q — достоверность критерия Данна $p < 0,05$ между 1-й и 2-й группами.



Рис. 1. Распределение больных (%) по показателю ФПР у больных ЦП, класс А и В по Чайлд-Пью

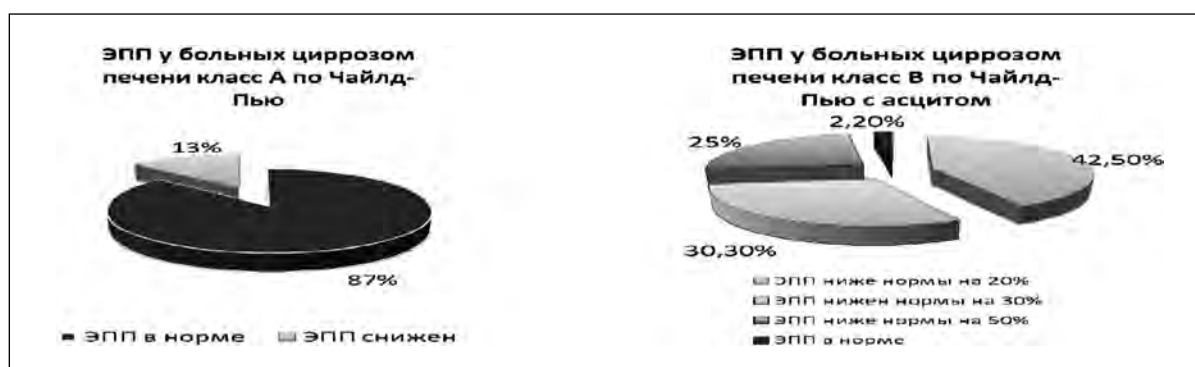


Рис. 2. Распределение больных (%) по показателю ЭПП у больных ЦП, класс А и В по Чайлд-Пью

При изучении корреляционных взаимосвязей выявлена достоверная зависимость между ФПР и ЭПП ($r = 0,89$, $p < 0,0001$). Данные результаты позволяют использовать ФПР как один из способов оценки почечного кровотока.

Был проведен корреляционный анализ взаимосвязи между основными функциональными почечными показателями, параметрами артериального давления и состоянием функции печени.

В первой группе корреляций выявлены взаимосвязи между САД и уровнем экскретируемого натрия ($r = 0,79$; $p = 0,014$); достоверная корреляционная взаимосвязь выявлена между ФПР и ДАД ($r = 0,68$; $p < 0,01$). Данные корреляционного анализа указывают на выраженную зависимость уровня артериального давления и почечного кровотока. Во второй группе корреляционных взаимосвязей между показателями функционального состояния печени и почек выявлена корреляция между сывороточным альбумином и ФПР ($r = 0,64$, $p = 0,045$); между ОСК ВВ и уровнем экскретируемого натрия ($r = 0,69$, $p = 0,02$); между уровнем сывороточного альбумина и ЭФ натрия ($r = 0,7$; $p < 0,01$). Данные корреляционные исследования показывают зависимость функционального состояния почек от степени печеночно-клеточной недостаточности у больных циррозом печени.

В третьей группе корреляций выявлена зависимость между САД и ПВГД ($r = 0,63$, $p = 0,04$), между ЧСС и ОСК ВВ ($r = 0,69$, $p = 0,029$). Это наглядно показывает, что порталный кровоток находится в тесной взаимосвязи с показателями артериального давления.

ОЦЕНКА ТЕРАПИИ β-АДРЕНОБЛОКАТОРОМ НЕБИВОЛОЛОМ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ПОЧЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ

В исследование влияния небиволола на основные параметры порталного, почечного кровотока и артериального давления было включено 37 больных ЦП. Больные были разделены на две подгруппы: первая — 18 ($48,6 \pm 8,2\%$) больных циррозом печени без асцита, класс А по Чайлд-Пью; вторая — 19 ($51,4 \pm 8,2\%$) больных циррозом печени с асцитом, класс В по Чайлд-Пью. Сравнительная характеристика основных показателей порталного кровотока, функциональных почечных значений и артериального давления на фоне терапии небивололом представлена в табл. 2.

В результате приема небиволола было зарегистрировано у больных первой подгруппы достоверное снижение СПИ с $41,3 \pm 2,1$ до $36,3 \pm 1,3\%$ ($p = 0,02$) и ПВГД с $33,1 \pm 5,8$ до $27,03 \pm 5,2$ мм рт. ст. ($p = 0,04$). У больных второй подгруппы анализ порталного

Таблица 2

ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ НЕБИВОЛОЛОМ У БОЛЬНЫХ ЦП				
Показатели	Больные ЦП без асцита, класс А по Чайлд-Пью		Больные ЦП с асцитом, класс В по Чайлд-Пью	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
САД (мм рт. ст.)	132,2 ± 1,8	109,1 ± 3,2*	113,1 ± 2,4	98,2 ± 2,8*
ДАД (мм рт. ст.)	86,0 ± 5,3	64,3 ± 4,04*	63,7 ± 2,5	56,7 ± 4,01*
ЧСС	78,2 ± 3,1	59,4 ± 3,4*	97,3 ± 2,4	62,8 ± 4,2*
КФ (мл/мин)	87,0 ± 8,2	82,6 ± 6,8	79,6 ± 6,2	69,2 ± 5,6*
ФПР (%)	14,8 ± 1,9	12,1 ± 2,8	8,9 ± 1,3	5,8 ± 1,3*
ЭПП мл/мин	724 ± 21,3	712 ± 13,5	638 ± 12	591 ± 11*
ЭФ натрия (%)	0,96 ± 0,1	0,91 ± 0,3	0,68 ± 0,2	0,55 ± 0,1*
ОСК ВВ (мл/мин)	1329,5 ± 170,4	1220 ± 135,7	1536,0 ± 273	1621 ± 145,3
ОСК СА (мл/мин)	634,1 ± 73,1	707,8 ± 58,3	788,1 ± 67,5	669,1 ± 31,6
СПИ (%)	41,3 ± 2,1	36,3 ± 1,3*	49,5 ± 2,3	50,8 ± 2,2
ПВГД (мм рт. ст.)	33,1 ± 5,8	27,03 ± 5,2*	40,2 ± 2,7	49,1 ± 3,6*

* — $p < 0,05$ различие показателей до и после лечения (парный критерий Стьюдента).

Таблица 3

ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ ЛИЗИНОПРИЛОМ				
Показатели	Больные ЦП без асцита, класс А по Чайлд-Пью		Больные ЦП с асцитом, класс В по Чайлд-Пью	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
САД (мм рт. ст.)	129,6 ± 3,2	109 ± 2,1*	108,1 ± 6,1	95,2 ± 2,1*
ДАД (мм рт. ст.)	84,8 ± 4,6	71,3 ± 1,6*	63,7 ± 2,5	55,3 ± 5,06*
ЧСС	78,3 ± 2,6	81,5 ± 4,2*	97,3 ± 2,4	102,2 ± 3,8
КФ (мл/мин)	98,8 ± 8,1	111,5 ± 0,9*	78,5 ± 8,2	68,2 ± 5,9
ФПР (%)	15,8 ± 1,8	21,5 ± 1,2*	8,7 ± 1,1	4,7 ± 1,3*
ЭПП мл/мин	745 ± 18,0	874,8 ± 16,02*	638 ± 12	589,3 ± 17*
ЭФ натрия (%)	0,91 ± 0,1	0,8 ± 1,2	0,58 ± 0,12	0,43 ± 0,1*
ОСК ВВ (мл/мин)	1340,7 ± 108,6	1290 ± 115,2	1612 ± 108	1805 ± 89
ОСК СА (мл/мин)	566,2 ± 58	631,8 ± 48	712,1 ± 75,4	729,02 ± 67
СПИ (%)	43,0 ± 3,3	43,4 ± 2,7	44,5 ± 2,3	43,5 ± 2,0
ПВГД (мм рт. ст.)	31,03 ± 1,7	29,3 ± 2,8	38,9 ± 2,7	41,8 ± 3,7

* — $p < 0,05$ различие показателей до и после лечения (парный критерий Стьюдента).

кровотока до и после лечения небивололом не показал влияния на уровень ОСК СА, ОСК ВВ, СПИ (достоверных изменений не выявлено), но выявил нарастание ПВГД с $40,2 \pm 2,7$ до $49,1 \pm 3,6$ мм рт. ст. ($p = 0,045$) (табл. 2).

Результаты исследования функционального состояния почек до и после лечения небивололом показали ухудшение параметров функции почек у больных второй подгруппы: уровень КФ снизился с $79,6 \pm 6,2$ до $69,2 \pm 5,6$ мл/мин ($p = 0,048$), ФПР — с $8,9 \pm 1,3$ до $5,8 \pm 0,3\%$ ($p = 0,03$), ЭПП — с 638 ± 12 до 591 ± 11 мл/мин ($p = 0,045$), экскретируемая фракция натрия снизилась с $0,68 \pm 0,2$ до $0,55 \pm 0,1\%$ ($p = 0,049$).

Таким образом, эффективность терапии небивололом портальной гипертензии и почечной дисфункции зависела от стадии печеночно-клеточной недостаточности. У больных циррозом печени с асцитом, класс В по Чайлд-Пью не только не выявлено положительного влияния небиволола на портальный кровоток, но и отмечено достоверное ухудшение портального индекса — ПВГД и параметров функционального состояния почек. У больных циррозом печени, класс А по Чайлд-Пью небиволол в дозе 2,5 мг/сут снижает уровень портальной гипертензии, но не влияет на функциональное состояние почек.

ОЦЕНКА ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРОМ АПФ ЛИЗИНОПРИЛОМ (ДИРОТОНОМ) ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ПОЧЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Эффект ингибитора АПФ лизиноприла был изучен у 35 больных. Больные разделены на две подгруппы: первая составила 21 больной циррозом печени без асцита, класс А по Чайлд-Пью и вторая подгруппа включила 14 больных циррозом печени с асцитом, класс В по Чайлд-Пью.

Сравнительный анализ параметров почечной функции и портального кровотока до и после лечения лизиноприлом (диротон) у больных обеих групп представлен в табл. 3.

При приеме лизиноприла в дозе 2,5 мг/сутки анализ показателей портального кровотока до и после лечения в первой подгруппе больных показал отсутствие положительной тенденции. Во второй подгруппе больных влияние лизиноприла на показатели портального кровотока выявило недостоверное снижение СПИ ($p = 0,2$), ОСК СА ($p = 0,09$). Однако обращает на себя внимание тенденция к увеличению ОСК ВВ с 1612 ± 100 до $1805,3 \pm 84$ мл/мин и ПВГД — с $38,9 \pm$

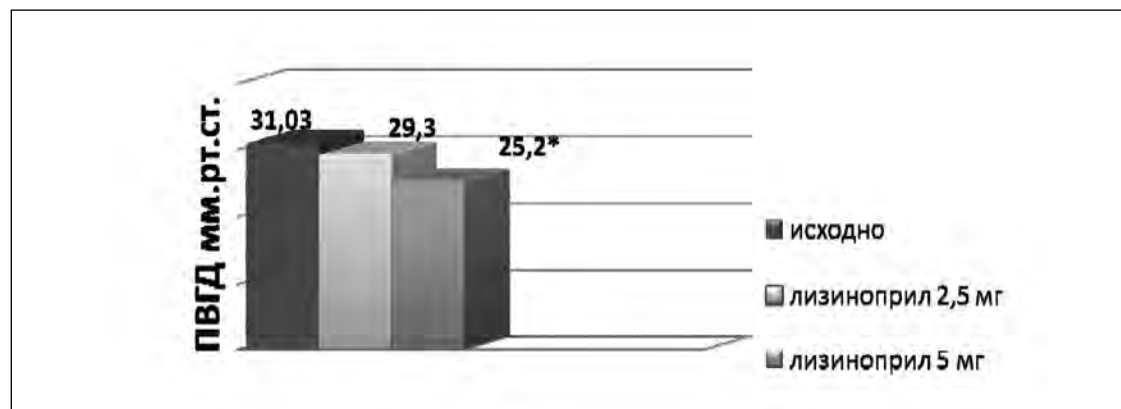


Рис. 3. Влияние лизиноприла (диротона) на ПВГД в зависимости от дозы (2,5 и 5 мг/сут) у больных ЦП, класс А по Чайлд-Пью

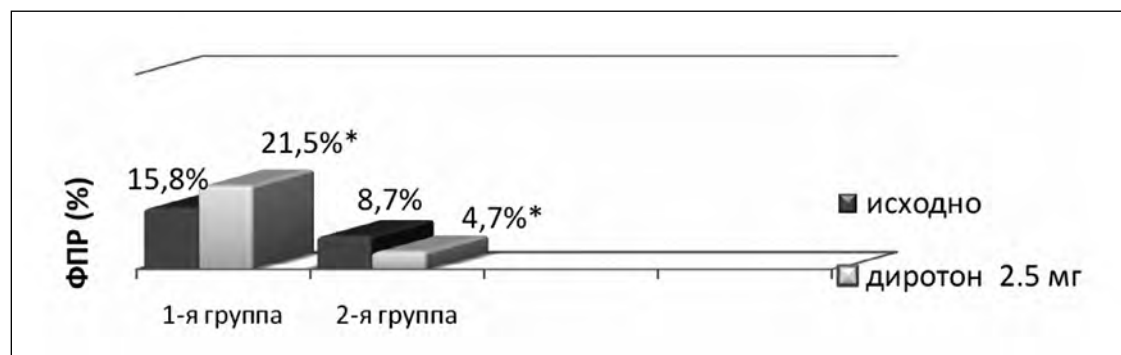


Рис. 4. Влияние лизиноприла (диротона) на ФПР у больных циррозом печени

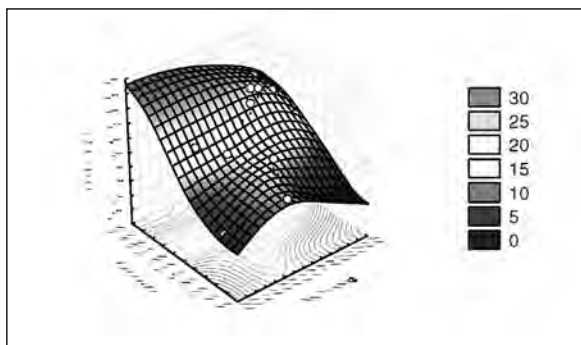


Рис. 5. Взаимосвязь между показателями АД и ФПР у больных циррозом печени на фоне лечения лизиноприлом

2,7 до $41,8 \pm 3,7$ мм рт. ст., несмотря на отсутствие достоверности изменений.

В подгруппе больных ЦП без асцита, класс А по Чайлд-Пью следует отметить 6 больных, которым проводилось исследование с более высокой дозой лизиноприла (диротона) — 5 мг/сутки. Увеличение дозы до 5 мг/сутки у больных первой подгруппы привело к достоверному снижению ПВГД с $31,7 \pm 1,2$ до $25,2 \pm 0,9$ мм рт. ст. ($p = 0,04$) и ОСК СА — с $596,7 \pm 39$ до $501,4 \pm 41$ мм/мин ($p = 0,04$), что несомненно говорит о дозозависимом эффекте данного препарата (рис. 3).

При оценке функциональных почечных проб у больных второй подгруппы на фоне лечения лизиноприлом (диротоном) отмечено ухудшение состояния почечных показателей: уровень СКФ достоверно снизился с $78,5 \pm 8,5$ до $68,2 \pm 5,9$ мл/мин ($p = 0,02$), ФПР — с $8,7 \pm 1,1$ до $4,7 \pm 1,3\%$ ($p = 0,03$), ЭПП — с 638 ± 12 до $589,3 \pm 17$ мл/мин ($p = 0,04$) (рис. 4).

Нами проанализирована зависимость между степенью снижения САД и ДАД и функционального состояния почек на фоне проводимого лечения. С этой целью был проведен корреляционный анализ между динамикой данных параметров и на основании полученных взаимосвязей были построены графики множественной корреляции.

У больных, получавших лизиноприл, изменение ФПР достоверно коррелировало с показателем начального (до проводимого лечения) ФПР, уровнем САД и ДАД как до начала терапии, так и после ее окончания (рис. 5).

На графике видно, что показатель ФПР в основном определялся уровнем САД. При показателе САД < 115 мм рт. ст. отмечалось снижение ФПР ниже 10%. Наиболее низкие значения ФПР выявлялись при следующих параметрах: САД < 115 мм рт. ст., 70 мм рт. ст. $>$ ДАД < 50 мм рт. ст.

У больных, получавших небиволол, выявлена отличительная особенность — отсутствие зависимости между уровнем ФПР от дельты ФПР. ФПР на фоне терапии небивололом сохранялся положительным у больных с изначально более высоким данным показателем ($> 10\%$) и уровнем ДАД от 55 до 75 мм рт. ст. Таким образом, чрезмерное

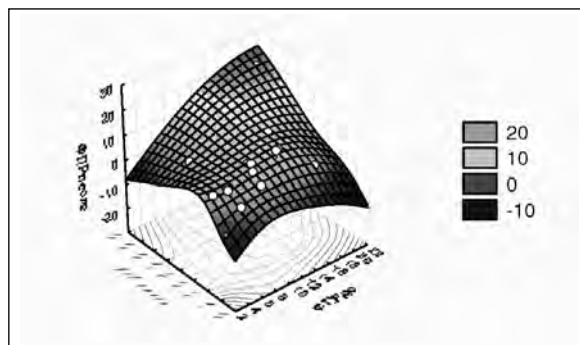


Рис. 6. Взаимосвязь между показателями ДАД, ФПР до и на фоне лечения небивололом у больных циррозом печени

снижение ДАД, как и его повышение более 75 мм рт. ст., неблагоприятно сказывалось на конечном параметре ФПР (рис. 6).

Суммируя вышеизложенные данные, следует сказать, что при назначении фармакологических препаратов для лечения portalной гипертензии у больных циррозом печени следует ориентироваться не только на показатели portalного кровотока, но и на параметры артериального давления и почечной гемодинамики. Это является важным, поскольку позволяют избежать клиницисту ошибок, усугубляющих течение основного заболевания.

ВЫВОДЫ

1. Функциональный почечный резерв (ФПР) у больных циррозом печени отражает скорость эффективного почечного плазматоча ($r = 0,89$, $p < 0,0001$). Снижение ФПР при циррозе печени, класс А Чайлд-Пью выявлено в 2,6% случаев, при печеночно-клеточной недостаточности, класс В по Чайлд-Пью — в 69,7%.

2. Степень нарушения функционального состояния почек у больных циррозом печени находится в прямой зависимости от показателей артериального давления (корреляция между САД и ФПР — $r = 0,8$, $p = 0,014$; между ФПР и ДАД — $r = 0,62$, $p = 0,009$), степени нарушения белково-синтетической функции печени (корреляция между уровнем сывороточного альбумина и ФПР — $r = 0,64$, $p = 0,045$).

3. У больных циррозом печени, класс А по Чайлд-Пью небиволол в дозе 2,5 мг/сут снижает ПВГД на 19,3%, СПИ — на 12,1%, но не влияет на функциональное состояние почек.

4. Терапия лизиноприлом у больных циррозом печени, класс А по Чайлд-Пью в дозе 5 мг/сут снижает ПВГД на 18,1%, в дозе 2,5 мг/сут достоверно не влияет на уровень portalной гипертензии, но улучшает функциональное состояние почек (увеличивает ФПР на 56%, ЭПП — на 17,3%).

5. У больных циррозом печени, класс В по Чайлд-Пью с асцитом прием небиволола и лизиноприла достоверно не оказывает положительного влияния на уровень portalной гипертензии, но ухудшает

функциональное состояние почек: уровень ФПР снижается на 34,8% и ЭПП — на 7,6% при приеме лизиноприла и на 31,3 и 8,2% соответственно при приеме небиволола.

6. Неблагоприятное влияние небиволола и лизиноприла на показатели портального и почечного кровотока у больных ЦП, класс В по Чайлд-Пью обусловлено степенью снижения артериального давления (отмечается при САД ниже 115 мм рт. ст.).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью повышения качества диагностики, прогнозирования течения цирроза печени рекомендуется проводить комплексное обследование больного с оценкой функционального состояния почек (клубочковая фильтрация, экскретируемая фракция натрия, ФПР) и показателей артериального давления.

2. У больных компенсированным циррозом печени при сохраненном ФПР и реабсорбционной функции почек для коррекции портальной

гипертензии препаратом выбора является β -адреноблокатор (небиволол 2,5–5 мг/сут).

3. При снижении реабсорбционной функции почек и сохраненном ФПР для лечения портальной гипертензии препаратами выбора являются как ингибитор АПФ (лизиноприл 5 мг/сутки), так и β -адреноблокатор (небиволол 2,5–5 мг/сут).

4. У больных циррозом печени с развитием нарушения реабсорбционной функции почек и снижении ФПР от 10 до 8% в лечении портальной гипертензии препаратом выбора является ингибитор АПФ (лизиноприл 5 мг/сутки) при АД > 115/60 мм рт. ст.

5. Ингибитор АПФ (лизиноприл) и β -адреноблокатор (небиволол) не должны назначаться больным декомпенсированным циррозом печени для коррекции портальной гипертензии при нарушении реабсорбционной функции почек, снижении ФПР < 7% и уровне АД ниже 115/60 мм рт. ст.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шерлок Ш. Заболевания печени и желчных путей: Практическое руководство. — М.: ГЭОТАР-Мед, 2002. — С. 138–155, 424–435.
2. Abrahales J. G., Tarantino I., Turnes J. et al. Hemodynamic response to pharmacological treatment of portal hypertension and longterm prognosis of cirrhosis. *Hepatology*. — 2003. — Vol. 37. — P. 902–908.
3. Bosch J., Abrahales G., Groszmann R. J. Current Management of portal Hypertension/Submitted for publication//J. Hepatol.: Management of Liver Diseases. — 2003. — Vol. 38, Suppl. 1. — P. 54–68.
4. Bosch J., Mastai R., Kravetz D. et al. Effects of propranolol on azygos venous blood flow and hepatic and systemic hemodynamics in cirrhosis//Hepatology. — 1984. — Vol. 4, № 6. — P. 1200–1205.
5. Gines P., Cardenas A., Arroyo V. et al. Management of cirrhosis and ascites//N. Engl. J. Med. — 2004. — Vol. 350. — P. 1646–1654.
6. Gines P., Guevara M., Arroyo V. et al. Hepatorenal syndrome//Lancet. — 2003. — Vol. 362. — P. 1819–1827.