

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ЛИЗИНОПРИЛОМ И НЕБИВОЛОЛОМ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ПОЧЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

Федуленкова Л. В., Дроздов В. Н., Михеева О. М., Петраков А. В.

Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии, Москва

Одной из основных задач лечения осложненного цирроза печени является адекватная коррекция портальной гипертензии. На практике препараты, выбранные для фармакотерапии портальной гипертензии, должны либо уменьшать спланхническое полнокровие и соответственно портальный кровоток, либо редуцируют печеночное сосудистое сопротивление. Критерием эффективности самой терапии в настоящее время считают снижение портального градиента давления ниже 12 мм рт. ст., или более чем на 20% от исходного [4, 5].

Препаратами выбора являются неселективные  $\beta$ -адреноблокаторы, которые применяют с этой целью с 1981 года, и их эффективность подтверждена целым рядом контролируемых исследований и метаанализами. Первым из неселективных  $\beta$ -адреноблокаторов для профилактики кровотечений из ВРВП был применен пропранолол [1, 4, 7]. Блокада  $\beta$ -адренорецепторов посредством пропранолола приводит к вазоконстрикции не только в спланхническом артериальном русле, но также в портосистемных коллатералях, уменьшая в них кровоток и давление в пищеводных варикозах [2, 4, 6].  $\beta$ -адреноблокаторы редуцируют кровоток в печени, слизистой оболочки желудка. Несмотря на увеличение активности ренина при приеме бета-блокаторов и уменьшении перфузии почек, ренальная дисфункция при приеме пропранолола встречается редко [6, 7]. Несмотря на то что  $\beta$ -адреноблокаторы являются «золотым стандартом» в профилактике портальной гипертензии, научные поиски оптимизации терапии портальной гипертензии продолжаются. При выборе препаратов следует стремиться сохранить кровоснабжение печени и ее функцию, с одной стороны, и минимизировать побочные эффекты — с другой [3, 4].

Как известно, синдром портальной гипертензии у больных циррозом печени приводит к нарушению центральной гемодинамики по гиперкинетическому типу: повышение сердечного выброса и снижение периферического сопротивления приводят к сужению почечных сосудов и артериальной гипотензии. Данные факторы способствуют формированию внутриклубочковой гипертензии, снижению клубочковой фильтрации и экскреции натрия [2, 4].

В последние годы появились сообщения об использовании ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и антагонистов рецепторов ангиотензина-2 в лечении портальной гипертензии у больных циррозом печени [6]. Клиническая эффективность препаратов этой группы обусловлена снижением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), уменьшением в крови уровня вазопрессина и эндотелина-1, а также повышением активности таких вазодилататоров, как калликреинкинины и простагландины  $E_2$  (ПГ  $E_2$ ) [5]. Так, по данным Т. Н. Постникова и соав. (1999), применения эднита у больных с портальной гипертензией способствует улучшению кровотока по воротной и селезеночной вене, а также снижению индекса резистентности верхней брыжеечной артерии. По данным других исследований, применение селективного антагониста рецепторов ангиотензина-2 — ирбесартана привело лишь к незначительному снижению градиента портального давления. Безопасное применение препарата при этом лимитировалось выраженным действием на системное артериальное давление [5, 6].

Исходя из вышеизложенного следует, что 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 почечной дисфункции [3, 5].

**Цель настоящего исследования** — оценить влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента — лизиноприла и  $\beta$ -адреноблокатора небиволола на портальный кровоток и функциональный почечный резерв у больных циррозом печени (ЦП).

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включен 31 больной ЦП в возрасте от 32 до 69 лет, средний возраст  $56,1 \pm 3,6$  года, мужчин 28 (90,3%) и 3 (8,7%) женщины. При изучении этиологии оказалось, что больные ЦП алкогольной

Таблица 1

КЛИНИЧЕСКАЯ И ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ ( $M \pm m$ )

Показатели	1-я группа (n = 19)	2-я группа (n = 12)
Возраст (лет)	51,3 ± 3,2	54,1 ± 1,4
Этиология цирроза (n):		
алкогольный	9	6
С-вирусный	1	1
В-вирусный	0	1
сочетанный (алкогольный + С-вирусный)	9	4
Лечение больных (n): лизиноприл	9	3
небиволол	10	9
КФ (80–140 мл/мин)	93,5 ± 5,8	86,2 ± 6,5
ФПР (10–15%)	15,8 ± 1,3	8,7 ± 0,9*
Натрий сыворотки (135–145 ммоль/л)	135 ± 1,3	130 ± 2,1
Экскреторная фракция натрия (0,9–1%)	0,8 ± 0,1	1,09 ± 0,2 Q
ОСК ВВ (1100–1500 мл/мин)	1313 ± 104,8	1466 ± 178,6*
ОСК СА (750 ± 75 мл/мин)	631 ± 48,01	686 ± 53,9
СПИ (28 ± 10%)	40 ± 1,01	50 ± 2,02*
ПВГД (10–12 мм рт. ст.)	34,1 ± 3,7	38,9 ± 2,3
САД (мм рт. ст.)	132,4 ± 1,9	118,5 ± 3,3*
ДАД (мм рт. ст.)	85,3 ± 3,4	71 ± 2,5
Чайлд-Пью (балл)	5,6 ± 0,2	9,7 ± 0,4*

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

этиологии составляют 15 (48,3%), В-вирусной — 1 (3,2%) больной, С-вирусной — 2 (6,5%), сочетанной (алкогольной + С-вирусной) — 13 (42%).

Обследуемые больные были разделены на две группы в зависимости от степени печеночно-клеточной недостаточности по Чайлд-Пью. Первую группу ( $n = 19$ ) составили больные ЦП класс А по Чайлд-Пью без развития асцита (средний балл 5). Вторую группу ( $n = 12$ ) составили больные ЦП со стойким асцитом класс В по Чайлд-Пью (средний балл 9,1) (табл. 1). Группы были сопоставимы по возрасту, половой принадлежности. Критериями исключения из исследования служили повышение уровня креатинина выше 150 мкмоль/л, больные ЦП класс С по Чайлд-Пью, наличие сопутствующей патологии почек и сердечно-сосудистой системы.

Всем больным проводились исследования: общий анализ крови, биохимический анализ крови с определением функциональных проб печени, общий анализ мочи, натрий, калий, креатинин в сыворотке и суточной моче. 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. Показатели артериального давления определяли

с помощью суточного АД-мониторирования. Портальный кровоток определяли с помощью дуплексного сканирования: объемная скорость кровотока в воротной вене (ОСК ВВ), селезеночной артерии (ОСК СА), спленопортальный индекс (СПИ), портовонозный градиент давления (ПВГД). Степень варикозного расширения вен пищевода оценивали с помощью эндоскопической гастродуоденоскопии. Обследование больных проводили при поступлении в стационар и через три недели после начала терапии лизиноприлом и небивололом.

Статистическую обработку материала проводили с помощью пакета *Statistika 6* и «Биостат». Данные исследования представлены в виде средних значений и ошибки среднего ( $M \pm m$ ). Достоверность различий оценивали при помощи парного и непарного  $t$ -теста Стьюдента. Различия между группами считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

В табл. 1 приведены основные клинико-демографические показатели больных и результаты инструментального и лабораторного исследований при включении в исследование.

Эти данные со стороны функции почек характеризовались достоверным повышением ЭФ натрия в группе больных со стойким асцитом. Его значения в группе больных по данному параметру не подчинялись принципу нормального распределения и поэтому были оценены по критерию Дана. По уровню креатинина крови и клубочковой фильтрации

больные в обеих группах достоверно не отличались. У больных ЦП без асцита усиление скорости клубочковой фильтрации на фоне введения дофамина составило 15,8%, что говорит об отсутствии данных за развитие внутрипочечной гипертензии. У больных второй группы наблюдался низкий уровень ФПР — 8,7% и при сравнительной характеристике выявлено достоверное различие данного показателя между двумя группами ( $p = 0,01$ ).

При изучении основных показателей портального кровотока у больных ЦП с асцитом достоверно выше были объемная скорость кровотока воротной вены ( $p = 0,017$ ), спленопортальный индекс ( $p = 0,013$ ) и портовоенозный градиент давления ( $p = 0,014$ ). Достоверных различий по показателю объемной скорости кровотока селезеночной артерии не выявлено.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У 10 больных первой группы на фоне приема небиволола в дозе 2,5 мг/сутки зафиксировано статистически значимое повышение объемной скорости кровотока в селезеночной артерии (ОСК СА) от  $704,1 \pm 73,1$  до  $757 \pm 58,3$  мл/мин ( $p = 0,03$ ), снижение портовоенозного градиента давления (ПВГД) с  $47,2 \pm 5,8$  до  $39,03 \pm 7,1$  мм рт. ст. ( $p = 0,048$ ). В то же время спленопортальный индекс (СПИ) достоверно не изменился ( $p = 0,59$ ). Однако при оценке функционального состояния почек в данной группе больных на фоне приема небиволола отмечалась тенденция к снижению клубочковой фильтрации с  $87 \pm 8,2$  до  $82,6 \pm 6,8$  мл/мин ( $p = 0,03$ ) и ФПР с  $14,8 \pm 1,9$  до  $11,1 \pm 2,8\%$  ( $p = 0,02$ ).

У 9 больных ЦП первой группы, принимавших лизиноприл в дозе 2,5 мг/сутки отмечалось статистически значимое улучшение почечных показателей: КФ повысилась с  $98,8 \pm 8,1$  до  $111,5 \pm 8,6$  мл/мин ( $p = 0,04$ ), функциональный почечный резерв — с  $16,8$  до  $24,5 \pm 0,9\%$  ( $p = 0,02$ ). Анализ показателей портального кровотока до и после лечения лизиноприлом

в данной группе показал отсутствие положительной динамики: значения ОСК ВВ, СПИ и ПВГД достоверно не изменились, хотя отмечалось незначительное увеличение скорости кровотока в селезеночной артерии с  $566,2 \pm 58,0$  до  $674,8 \pm 96,02$  мл/мин ( $p = 0,2$ ) (табл. 2).

Действие небиволола на портальный кровоток и функциональные почечные пробы изучалось у 9 больных второй группы (ЦП класс В по Чайлд-Пью). При сравнении характеристик параметров портального кровотока отмечалось недостоверное снижение кровотока: по селезеночной артерии и воротной вене с  $668,1 \pm 67,7$  до  $538,8 \pm 22,2$  мл/мин ( $p = 0,05$ ) и  $1306,0 \pm 273$  до  $1005,0 \pm 54,6$  мл/мин ( $p = 0,9$ ) соответственно, показатель СПИ ухудшился с  $47,5$  до  $50,8\%$  ( $p = 0,7$ ), ПВГД снизился с  $36,1$  до  $33,2$  мм рт. ст. ( $p = 0,1$ ). Показатели почечных проб, так же как и у больных в первой группе, на фоне приема небиволола значительно снизились: КФ — с  $81,6 \pm 8,2$  до  $75,8 \pm 6,7$  мл/мин ( $p = 0,049$ ) и ФПР — с  $9 \pm 1,3$  до  $5,8\%$  ( $p = 0,039$ ). При изучении влияния лизиноприла у 3 больных второй группы в отличие от больных первой группы обращало на себя внимание ухудшение функции почек: уровень КФ снизился с  $78,5 \pm 8,1$  до  $68,2 \pm 5,6$  мл/мин ( $p = 0,02$ ), ФПР — с  $8,7 \pm 1,1$  до  $4,7 \pm 1,3\%$  ( $p = 0,03$ ). Показатели портального кровотока — ОСК ВВ, ОСК СА, ПВГД и СПИ — достоверно не изменились (табл. 3).

В обеих группах при приеме небиволола и лизиноприла отмечалось достоверное снижение уровня САД и ДАД (см. табл. 1 и 2). Был проведен корреляционный анализ взаимосвязи основных показателей функции почек и показателей центральной гемодинамики. Основная достоверная корреляционная взаимосвязь выявлена между ФПР и диастолическим артериальным давлением:  $r = 0,68$ ;  $p < 0,01$  (см. рис.).

Таблица 2

### ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ПЕРВОЙ ГРУППЫ

Лабораторно-инструментальные показатели	Небиволол		Лизиноприл	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
САД (мм рт. ст.)	$132,2 \pm 1,8$	$119,1 \pm 3,2^*$	$129,6 \pm 3,2$	$109 \pm 2,1^*$
ДАД (мм рт. ст.)	$86,0 \pm 5,3$	$72,8 \pm 4,04^*$	$84,8 \pm 4,6$	$71,3 \pm 1,6^*$
КФ (мл/мин)	$87,0 \pm 8,2$	$82,6 \pm 6,8^*$	$98,8 \pm 8,1$	$111,5 \pm 8,6^*$
ФПР (%)	$14,8 \pm 1,9$	$11,1 \pm 2,8^*$	$16,8 \pm 1,8$	$24,5 \pm 0,9^*$
ОСК ВВ	$1529,5 \pm 170,4$	$1420 \pm 145,7$	$1140,7 \pm 108,6$	$1097,7 \pm 129,5$
ОСК СА	$704,1 \pm 73,1$	$757,8 \pm 58,3$	$566,2 \pm 58,0$	$674,8 \pm 96,02$
СПИ	$41,3 \pm 2,1$	$42,7 \pm 1,1$	$43,0 \pm 3,3$	$43,4 \pm 2,7$
ПВГД	$47,2 \pm 5,8$	$39,03 \pm 7,1^*$	$25,03 \pm 1,7$	$25,9 \pm 2,4$

\*  $p < 0,05$  — различие показателей до и после лечения.



Таблица 3

**ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ  
У БОЛЬНЫХ ВТОРОЙ ГРУППЫ**

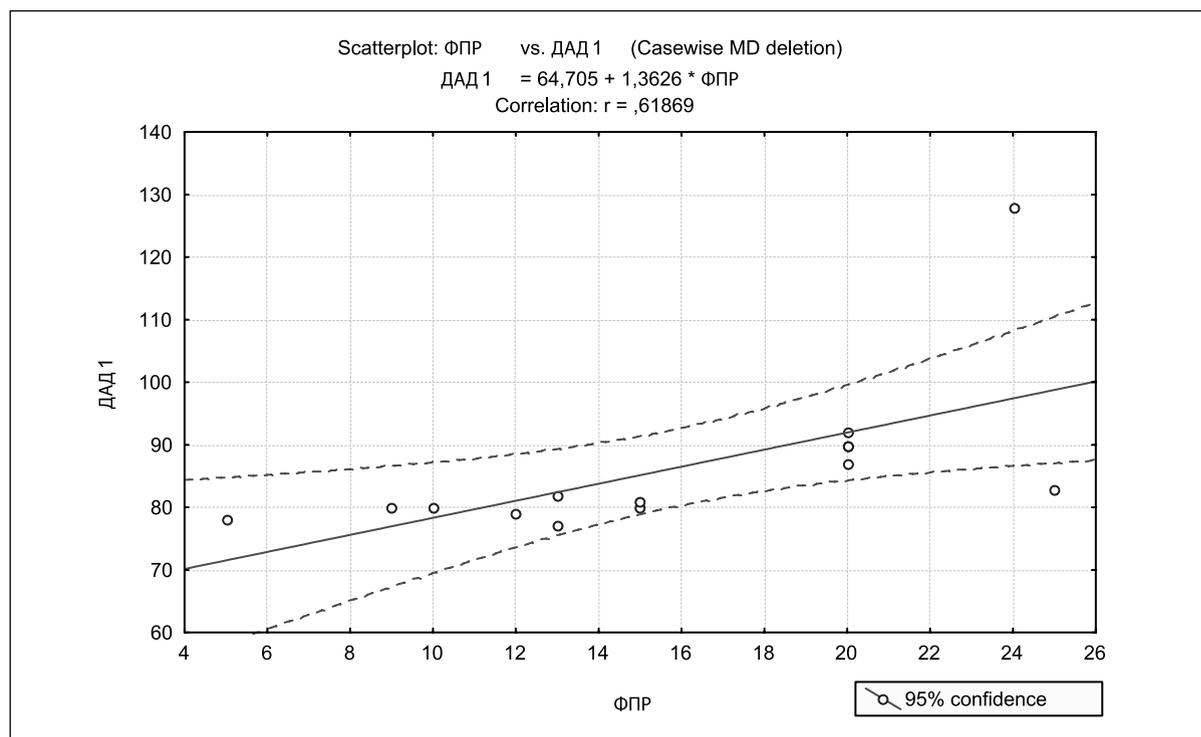
Лабораторно-инструментальные показатели	Небиволол		Лизиноприл	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
САД (мм рт. ст.)	113,1 ± 2,4	101,4 ± 2,1*	107,1 ± 6,3	95,2 ± 2,1*
ДАД (мм рт. ст.)	67,7 ± 2,5	58,5 ± 4,04*	73,2 ± 5,2	67,3 ± 5,06*
КФ (мл/мин)	81,6 ± 8,2	75,8 ± 6,7*	78,5 ± 8,0	68,2 ± 5,6
ФПР (%)	9,0 ± 1,3	5,8 ± 1,3*	8,7 ± 1,1	4,7 ± 1,3*
ОСК ВВ (мл/мин)	1306,0 ± 273,0	1005,0 ± 54,6	1829,0 ± 104,7	1955,0 ± 99,1
ОСК СА (мл/мин)	668,1 ± 67,7	538,8 ± 22,2	719,0 ± 75,5	729,02 ± 70
СПИ (%)	47,5 ± 2,3	50,8 ± 2,2	51,2 ± 2,7	45,5 ± 2,0
ПВГД (мм рт. ст.)	36,1 ± 2,7	33,2 ± 4,3	38,9 ± 2,9	37,9 ± 4,2

\*  $p < 0,05$  — различие показателей до и после лечения.

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Анализ представленных исследований позволяет сделать несколько выводов о сравнительной эффективности небиволола и лизиноприла при лечении портальной гипертензии. У больных циррозом печени в стадии компенсации терапия небивололом приводит к уменьшению показателей портальной гипертензии, что, скорее всего, связано со снижением сердечного выброса за счет блокады  $\beta$ -адренорецепторов миокарда и системной вазодилатации, обусловленной, по всей вероятности, способностью небиволола активизировать выработку оксида азота — мощного вазодилататора.

С другой стороны, данные механизмы могут приводить к снижению артериального давления, что, вероятно, неблагоприятно сказывается на почечном кровотоке у больных циррозом печени (выявлена прямая корреляционная зависимость между диастолическим артериальным давлением и ФПР) (см. рис.). Снижение артериального давления усугубило данное нарушение. Применение ингибитора АПФ — лизиноприла в дозе 2,5 мг/сутки у больных компенсированным циррозом печени не влияет на показатели портального кровотока, но улучшает почечную гемодинамику, вероятнее всего, за счет нефропротективного эффекта и блокады ренин-ангиотензиновой системы. При наличии декомпен-



Корреляционные взаимоотношения между функциональным почечным резервом и артериальным диастолическим давлением.

сированного цирроза печени лечение небивололом портальной гипертензии не давало результатов, а при оценке почечных показателей отмечалось значительное ухудшение клубочковой фильтрации и функционального почечного резерва. Подобные изменения отмечались у больных декомпенсированным циррозом печени при приеме лизиноприла, что, вероятнее всего, связано с более значительным изменением центральной гемодинамики: снижение артериального давления ниже 100/60 мм рт. ст. и периферического сопротивления. Отсутствии влияния  $\beta$ -блокатора на портальный кровоток у больных циррозом печени класс В по Чайлд-Пью, вероятно, связано с выраженными портосистемными коллатералями и снижением тонуса мышц венозной стенки, что в свою очередь снижает ответ рецепторов сосудистой стенки воротной системы на небиволол.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У больных циррозом печени при подборе терапии портальной гипертензии необходимо оценивать уровень функционального почечного резерва.

2. У больных компенсированным циррозом печени небиволол в дозе 2,5 мг/сутки оказыва-

ет положительное влияние на показатели портального кровотока, но может приводить к снижению клубочковой фильтрации и функционального почечного резерва за счет снижения систолического и диастолического артериального давления.

3. Применение лизиноприла в дозе 2,5 мг/сутки у больных циррозом печени класса А по Чайлд-Пью благоприятно воздействует на почечный кровоток, но достоверно не влияет на показатели портального кровотока.

4. У больных циррозом печени класс В по Чайлд-Пью с асцитом не получено достоверных результатов влияния небиволола и лизиноприла на портальный кровоток.

5. Фармакологическое воздействие лизиноприла и небиволола на показатели артериального давления у больных декомпенсированным циррозом печени может привести к ухудшению функции почек за счет развития артериальной гипотонии, что может являться фактором риска развития гепаторенального синдрома.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Киценко, Е. А. Тактика ведения и медикаментозная терапия больных с портальной гипертензией/Е. А. Киценко//Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1997. — Т. 7, № 5. — С. 14–19.
2. Подымова, С. Д. Болезни печени: руководство для врачей/С. Д. Подымова. — М.: Медицина, 1998. — 704 с.
3. Широкова, Е. Н. Цирроз и портальная гипертензия/Е. Н. Широкова, В. Б. Золотаревская//Болезни печени и желчевыводящих путей: руководство для врачей; под ред. проф. В. Т. Ивашкина. — М.: ООО «Изд. дом М-Вести», 2002. — С. 132.
4. Шерлок, Ш. Заболевания печени и желчных путей: практическое руководство/Ш. Шерлок. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2002. — С. 138–155, 424–435.
5. Abralde, J. G. Hemodynamic response to pharmacological treatment of portal hypertension and long-term prognosis of cirrhosis/J. G. Abralde, I. Tarantino, J. Turnes et al.//Hepatology. — 2003. — Vol. 37. — P. 902–908.
6. Bosh, J. Current Management of portal hypertension/J. Bosh, G. Abralde, R. J. Groszmann//J. Hepatol.: Management of Liver Diseases. — 2003. — Vol. 38, suppl 1. — P. 54–68.
7. Bosch, J. Effects of propranolol on azygos venous blood flow and hepatic and systemic hemodynamics in cirrhosis/J. Bosch, R. Mastai, D. Kravetz et al.//Hepatology. — 1984. — Vol. 4, № 6. — P. 1200–1205.