

М.М. Долженко, д.м.н., професор, Л.І. Конопляник, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ, А.Я. Базилевич, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Вибір антигіпертензивної терапії у хворих на артеріальну гіпертензію, ішемічну хворобу серця та неалкогольну жирову хворобу печінки



М.М. Долженко

Найчастіше у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) і дисліпідемію виявляють ураження паренхіми печінки в результаті метаболічних захворювань, які зараховують до неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП). Ця патологія розвивається у хворих, які не вживають алкоголь у дозах, достатніх для ураження печінки. НАЖХП часто діагностують при цукровому діабеті (ЦД) 2 типу (5%), надлишкової масі тіла (83%), гіперліпідемії (50%) [1, 2]. Існують дані, що в 72% хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2 типу діагностують НАЖХП. Це потребує своєчасного патогенетичного лікування за допомогою гепатопротекторних препаратів [3]. У хворих на кардіоваскулярну патологію, поширений атеросклероз, дисліпопротеїнемію в 90% випадків виявляють жирову інфільтрацію печінки з елементами фіброзу, яка, на думку авторів, є передstadією стеатогепатиту [4]. Разом з тим гіперліпідемію (гіпертригліцеридемію, гіперхолестеринемію або їх поєднання) часто виявляють при НАЖХП – у 20-81% випадків [5, 6]. Хоча це захворювання зазвичай має доброякісний і безсимптомний перебіг, прогресування відзначають майже в половині випадків, і не менше ніж в 1/6 частини хворих розвивається цироз печінки.

Яка існує доказова база взаємозв'язку ІХС, артеріальної гіпертензії (АГ) і патології печінки внаслідок НАЖХП? З кожним роком кількість досліджень на цю тему збільшується, що свідчить про актуальність цих досліджень.

Відомо, що мультиспіральна комп'ютерна томографія (МСКТ) є надійним неінвазивним методом діагностики стану коронарних судин. Виникає питання, як довести асоціацію між рівнем кальцію коронарної артерії (ККА) та НАЖХП? У червні 2010 року в журналі Digestive Disease and Science було опубліковано ретроспективне дослідження вчених з Меморіального госпіталю Тайваню С.Н. Chen і співавт., у якому було зареєстровано 295 безсимптомних хворих у міру їх надходження, яким було виконано коронарну ангиографію методом МСКТ і діагностовано ураження гепатобіліарної системи.

У результаті НАЖХП була діагностована в 41% з 295 безсимптомних зареєстрованих хворих; камені жовчного міхура виявлено в 10,8%, рівень ККА >100 – у 12,9% хворих з помірно високим ризиком ІХС. Чоловіча стать, вік, ЦД і НАЖХП були незалежними факторами збільшення рівня ККА >100, що було визначено методом подвійної логістичної регресії. Зростання рівня ККА впливало на поширеність НАЖХП. Автори зробили висновок, що, крім традиційних факторів ризику розвитку ІХС, таких як чоловіча стать, старший вік, ЦД, НАЖХП також пов'язана з помірним і високим ризиком розвитку ІХС (рівень коронарного кальцію >100) [7].

У журналі Radiology в лютому 2010 року було наведено дані про вплив НАЖХП на розвиток ІХС з метаболічним синдромом або без нього. У дослідженні взяли участь 29 хворих (середній вік – 53±7 років) з низьким ризиком розвитку ІХС, але на тлі НАЖХП. До контрольної групи увійшли 32 хворих на ІХС, подібні за статтю і віком, але без НАЖХП. ІХС вважали діагностованою при стенозі коронарних судин понад 50% принаймні в одній головній коронарній артерії. НАЖХП була діагностована за допомогою КТ при обчислюванні різниці щільності печінки – 10 НУ і більше порівняно зі щільністю селезінки; стенозування коронарних судин – за допомогою МСКТ; визначали біомаркери інсуліно-резистентності, системного запалення, окислювального й антиокислювального процесів. За допомогою логістичної регресії було виявлено значну поширеність

кальцифікованих і некальцифікованих атером порівняно з контрольною групою (67 проти 34% і 52 проти 29% відповідно; $p < 0,001$), поширеність обструктивного коронаротромбозу (34 проти 14%; $p < 0,008$), інсулінорезистентність ($3,8 \pm 3,6$ проти $2,6 \pm 3,2$ U/мл; $p < 0,005$), а також вищі рівні тригліцеридів (ТГ) (208 ± 87 проти 148 ± 70 мг/дл; $p < 0,005$) у хворих на ІХС на тлі НАЖХП. Як виявилось, НАЖХП була важливим предиктором коронарного атеросклерозу (відносний ризик 2; $p < 0,04$), незалежним маркером метаболічного синдрому (ВР 1,2; $p > 0,2$) і високого рівня С-реактивного протеїну (ВР 0,7; $p > 0,4$). Таким чином, у пацієнтів з НАЖХП без метаболічного синдрому спостерігається високий ризик атеротромбозу. Оцінка НАЖХП може бути корисною для стратифікації серцево-судинного ризику [8].

S. Akabame і співавт. у журналі Circulation (2008) опублікували результати дослідження, під час якого за допомогою МСКТ було обстежено 298 пацієнтів для діагностики ІХС. Пацієнтів, які вживали алкоголь понад 20 г/добу або з анамнезом захворювання печінки, виключили з дослідження.

Оцінювали наявність НАЖХП й ураження чотирьох коронарних артерій з ревааскуляризацією та без неї, рівень ураження ліпідних і кальцифікованих атером, рівень обструкції коронарної артерії. Стеатоз печінки діагностували за допомогою КТ при розрахунку щільності печінки і селезінки у співвідношенні <1,1. Співвідношення печінка/селезінка в пацієнтів із проведеною ревааскуляризацією або ліпідними атеромами були суттєво нижчими, ніж у інших. НАЖХП асоціювалася з тими результатами, але не було жодної кореляції між кальцифікованими атеромами, обструкцією коронарних артерій і співвідношенням печінка/селезінка. У пацієнтів після ревааскуляризаційних втручань частота виявлення НАЖХП становила ВР 2,41 (95% довірчий інтервал 1,24-4,67; $p = 0,009$), з ураженням атероми – ВР 2,29 (95% ДІ 1,15-4,56; $p = 0,018$). Автори зробили висновок, що НАЖХП є новим фактором ризику дестабілізації атероми [9].

За даними дослідження, опублікованого в Coronary Artery Disease (2007), для визначення взаємозв'язку НАЖХП з ІХС було обстежено 92 пацієнти без відомої ІХС, але яким унаслідок гострого коронарного синдрому планували проведення коронарної ангиографії (КАГ). Для діагностики НАЖХП усім хворим провели

ультразвукове обстеження печінки. ІХС діагностували за даними КАГ при визначенні 50% стенозу в одній з головних коронарних артерій, крім того, тривалість ураження коронарних артерій була пов'язана зі співвідношенням кількості головних уражених коронарних артерій і артерій, які свідчили про наявність ІХС. Усі фактори ризику були занесені до двоїстої регресійної моделі. У 65 з 92 пацієнтів (70,7%) було діагностовано НАЖХП, а в 43 пацієнтів з 92 (46,7%) – ІХС. Згідно з результатами регресійного аналізу наявність НАЖХП незалежно збільшує ризик розвитку ІХС за даними КАГ. Навіть без урахування інших факторів ризику ІХС і компонентів метаболічного синдрому НАЖХП зазвичай частіше виявляють у пацієнтів з більшою тривалістю ІХС ($p = 0,001$). Автори зробили висновок, що наявність НАЖХП незалежно асоційована з наявністю і тривалістю ураження коронарних артерій [10].

Таким чином, лікування хворого з ІХС, АГ у поєднанні з НАЖХП має бути комплексним, і проводити його треба за декількома напрямками, такими як зменшення модифікуючих факторів ризику, що впливають на швидке прогресування захворювання; вторинна профілактика інфаркту міокарда; лікування ішемії міокарда, серцевої недостатності та хвороби печінки, згідно з рекомендаціями Асоціації кардіологів України з ведення хворих з ішемічною хворобою серця і методами доказової медицини.

Необхідно також урахувати забезпечення максимально можливого рівня якості життя, що досягається усуненням основних клінічних симптомів, зменшенням кількості повторних госпіталізацій хворого з приводу декомпенсації кровообігу і печінкової недостатності, сприянням максимально можливій соціальній адаптації пацієнта за допомогою високоякісного диспансерного спостереження (інформування, навчання, консультування); збільшенням тривалості життя хворого за рахунок застосування тих фармакологічних засобів, які здатні впливати на патофізіологічні механізми прогресування від АГ до ІХС і далі до хронічної серцевої недостатності (ХСН) або виникнення раптової серцевої смерті, внаслідок чого інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) відіграють важливу роль у блокуванні ренін-ангіотензинової системи.

ІАПФ є препаратами вибору і базовою терапією в лікуванні хворих на ІХС, АГ,

ХСН. Відомо, що механізм дії ІАПФ полягає у пригніченні АПФ, який каталізує утворення ангіотензину II і разом з тим стимулює розпад брадикініну на неактивні фрагменти. Унаслідок зниження концентрації ангіотензину II у циркуляторному руслі і тканинах відбувається пригнічення деяких ефектів, тісно пов'язаних з прогресуванням і негативним прогнозом ХСН. Наслідком блокування процесу деградації брадикініну є підвищення його концентрації у тканинах і зростання продукції брадикінінзалежних ендотеліальних контррегуляторних чинників – оксиду азоту і вазодилаторних простагландинів. Крім периферичної вазодилатації, стимуляція ендотеліальних контррегуляторних факторів під впливом ІАПФ зумовлює їх ендотелійпротекторну й антитромбоцитарну дію, що лежить в основі здатності цієї групи препаратів знижувати ризик розвитку пов'язаних з ураженням судин клінічних катастроф, зокрема ризик виникнення дестабілізації ІХС і реінфаркту [16].

Численні плацебо-контрольовані дослідження продемонстрували, що у хворих з ІХС і ХСН ІАПФ у разі тривалого застосування зумовлюють поліпшення клінічної симптоматики, підвищення толерантності до фізичних навантажень і запобігають прогресуванню дилатації й систолічної дисфункції лівого шлуночка [11, 12].

Усі ІАПФ можна розділити на дві групи: активні лікарські форми і проліки. Тільки чотири ІАПФ (каптоприл, лібензаприл, лізиноприл і церонаприл) безпосередньо володіють біологічною активністю. Інші ІАПФ – це проліки. Лише після всмоктування у шлунково-кишковому тракту вони перетворюються в активні метаболіти.

З огляду на дані фізико-хімічних властивостей і фармакокінетичних особливостей ІАПФ 1994 року L. Оріє запропонував розділити цю групу препаратів на три класи. I клас – ліпофільні ІАПФ (каптоприл), які самі по собі мають фармакологічну активність, але в печінці піддаються подальшим перетворенням. У результаті біотрансформації цих активних ІАПФ утворюються активні й неактивні метаболіти, які виводяться нирками. ІАПФ II класу – проліки, які стають активними лише після метаболічної трансформації (гідролізу) в печінці й інших органах і тканинах.

Проліки, активні метаболіти яких виводяться нирками і з калом, були виділені в особливий підклас – ІА (спіраприл, трандолаприл і фозиноприл). ІАПФ III класу – гідрофільні препарати (лізиноприл), які не метаболізуються в організмі, не зв'язуються з білками плазми крові та виділяються нирками у незміненому вигляді [13].

При порушеннях функції печінки активація проліків може бути значно уповільнена. Крім того, взаємодія лікарсь-

ких засобів на рівні печінкового метаболізму може бути пов'язана зі зміною не тільки активності ферментів печінки, а й печінкового кровообігу, що може призвести до загибелі гепатоцитів [14].

Тому при виборі препарату ІАПФ у пацієнтів з патологією печінки треба віддавати перевагу лікарським засобам, які не метаболізуються в печінці й не погіршують її функцію [15].

Одним з таких препаратів є лізиноприл – препарат, який не потребує печінкової біотрансформації, оскільки безпосередньо володіє біологічною активністю [14]. Це дає змогу препарату зберігати високу активність при захворюваннях печінки, а також у літніх пацієнтів, у яких метаболізм печінки знижений. Крім того, лізиноприл можна використовувати у хворих із зміненим білковим складом крові, що не впливає на його власну активність і на фармакокінетику інших препаратів. У лізиноприлу також немає лікарських взаємодій з препаратами, які метаболізуються в печінці або мають високу спорідненість до білків крові.

Під час низки досліджень вивчено ефективність і безпеку застосування лізиноприлу у хворих із захворюваннями печінки різної (вірусної, алкогольної й аутоімунної) етіології у поєднанні з АГ. Дослідники зробили висновок, що лізиноприл – препарат вибору у хворих з АГ. Лікування лізиноприлом не тільки не супроводжувалося погіршенням функції печінки, а й покращило печінкові показники [13,16].

Дослідження з цього приводу тривають. В експерименті (у культурі гепатоцитів) у лізиноприлу не виявлено токсичної дії на гепатоцити, тоді як була продемонстрована цитотоксична дія квінаприлу, фозіноприлу і каптоприлу. В основі такого впливу, як передбачається, лежить взаємодія з цитохромом P450 [13].

Таким чином, фармакокінетичні властивості ІАПФ лізиноприлу дають широкі можливості його використання у хворих з різними ураженнями печінки.

Мета дослідження – вивчення ефективності лізиноприлу на артеріальний тиск (АТ) у хворих з ІХС у поєднанні з НАЖХП і його вплив на функцію печінки.

Матеріали і методи

Згідно з протоколом усіх пацієнтів з ІХС у поєднанні осіб НАЖХП розподілили на дві групи по 30 осіб у кожній. Перша група – основна, друга – контрольна.

Діагноз НАЖХП установлювали за класифікацією J. Ludvig (1980) в модифікації E. Brunt (2000). Під час установлення діагнозу НАЖХП у всіх хворих провели докладний збір анамнезу для виключення зловживання алкоголем. При проведенні ультразвукового дослідження печінки у всіх хворих виявили гіперехогенність або яскравість тканини печінки внаслідок дифузної жирової інфільтрації. За даними МСКТ визначили щільність печінки порівняно із селезінкою, що свідчило про наявність НАЖХП. При серологічних дослідженнях були відсутні ознаки інфікування вірусами гепатитів В і С.

За віковим складом обстежувані пацієнти істотно не відрізнялися. Середній вік пацієнтів першої групи становив $57,1 \pm 5,4$ року, другої – $56,8 \pm 5,8$ року відповідно. За статтю учасники дослідження розподілилися таким чином: чоловіків було 43 (71,7%) (70% у першій групі, 73,3% – у другій), а жінок 17 (28,3%).

Усім хворим проводили ехокардіографічне дослідження; біохімічні аналізи включали визначення рівня калію,

натрію, креатиніну, білірубину, аланін-амінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), γ -глутамілтранспептидази (ГГТ), глюкози, загального холестерину, ліпопротеїнів низької щільності, ліпопротеїнів дуже низької щільності, ТГ, ІА сироватки крові. Усі визначення проведено на напівавтоматичному біохімічному аналізаторі з використанням стандартних наборів.

Усім хворим на початку і наприкінці дослідження проводили: офісне вимірювання систолічного АТ (САТ) і діастолічного (ДАТ) з визначенням частоти серцевих скорочень (ЧСС); добовий моніторинг АТ (ДМАТ), біохімічне дослідження крові, ЕхоКГ. Вимірювання АТ проводили за допомогою ртутного сфігмоманометра вранці між восьмою і

десятою годинами перед вживанням наступної дози препаратів. Реєстрацію САТ і ДАТ у положенні сидячи проводили на одній і тій же руці три рази й обчислювали середнє значення. ЧСС визначали після другого вимірювання. Ці параметри визначали не тільки на початку дослідження, а й на другому і третьому візитах через чотири і вісім тижнів лікування відповідно.

ДМАТ проводили за допомогою портативного апарату, при цьому вивчали такі показники: середньодобовий (сСАТ), денний (дСАТ), нічний (нСАТ) САТ, середньодобовий (сДАТ), денний (дДАТ), нічний (нДАТ) ДАТ. Моніторинг проводили в такому режимі: удень – кожні 15 хв, уночі (з 22.00 до 6.00) – кожні 30 хв.

Усі хворі отримували базову терапію ІХС (статици, ацетилсаліцилову кислоту,

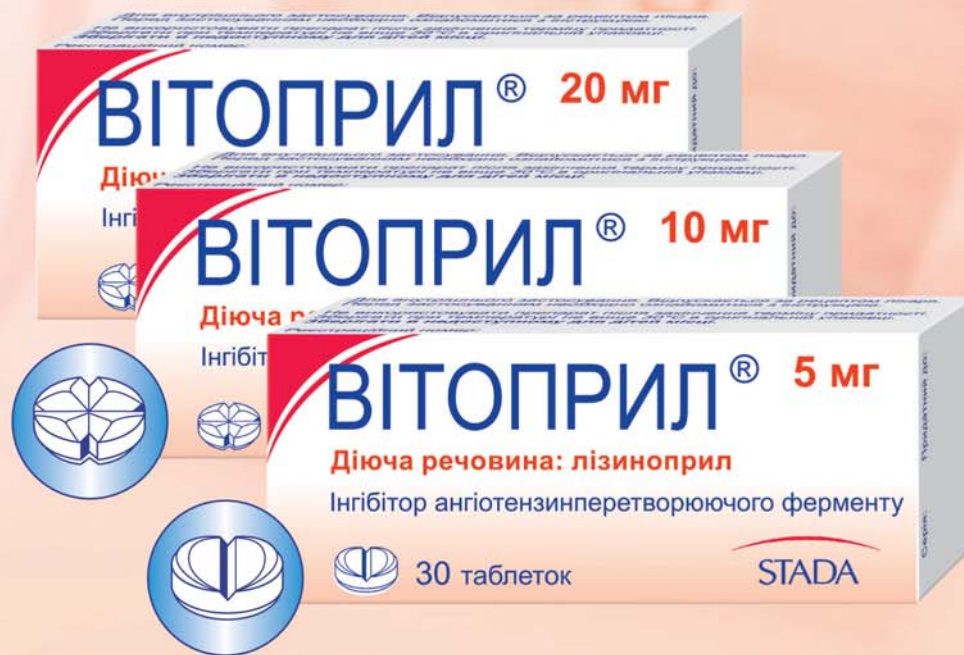
β -адреноблокатори, ІАПФ). Хворим першої (основної) групи було призначено лізиноприл (Вітоприл, Stada, Німеччина) по 10-20 мг на добу замість периндоприлу, еналаприлу, каптоприлу тощо, які вони приймали раніше. Хворі другої (контрольної) групи продовжували приймати ІАПФ, крім лізиноприлу, який вони застосовували раніше, з корекцією дози за необхідності. Спостереження тривало вісім тижнів.

Статистичну обробку результатів проводили після створення баз даних у системах Microsoft Excel за допомогою програми SPSS 13.0. Достовірність різниці між показниками на початку дослідження і на тлі лікування визначали методом парного

Продовження на стор. .

ВІТОПРИЛ

Лізиноприл для життя!



- Зручна таблетка
- Надійний 24-годинний антигіпертензивний ефект
- Відповідність сучасним стандартам лікування АГ

Виробник: Stada Німеччина.

Представництво в Україні: м. Київ, вул. Велика Васильківська, 9/2, офіс 52, Тел.: +38 (044) 459-46-00/01/02.
Вітоприл 5 мг Р. п. UA/3886/01/02 від 29.10.2010, Вітоприл 10 мг Р. п. UA/3886/01/03 від 29.10.2010, Вітоприл 20 мг Р. п. UA/3886/01/04 від 29.10.2010.
Ця інформація призначена для медичних закладів та лікарів. Перед застосуванням ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування. Препарат має протипоказання. Дотримуйтесь рекомендованих доз. Зберігати у місці, недоступному для дітей.

STADA
Arzneimittel

Незмінні традиції
німецької якості з 1895 року

М.М. Долженко, д.м.н., професор, Л.І. Конопляник, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ.
А.Я. Базилевич, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Вибір антигіпертензивної терапії у хворих на артеріальну гіпертензію, ішемічну хворобу серця та неалкогольну жирову хворобу печінки

Продовження. Початок на стор. .

відбіркового t-тесту для середніх. Кількісні ознаки описували у вигляді $M \pm \delta$, достовірність відмінностей визначали за допомогою t-критерію Стьюдента, достовірними вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати й обговорення

Результати дослідження динаміки показників добового моніторингу АТ в обстежених групах представлено в таблиці 1. У хворих, які приймали лізиноприл (Вітоприл), сСАТ знизився з $133,93 \pm 7,39$ до $125,93 \pm 8,01$ мм рт. ст., сДАТ з $82,83 \pm 7,57$ до $77,43 \pm 6,95$ мм рт. ст. ($p < 0,03$ в обох групах), у контрольній групі з $134,77 \pm 5,56$ до $124,17 \pm 7,35$ мм рт. ст., сДАТ з $83,47 \pm 7,24$ до $76,60 \pm 6,26$ мм рт. ст. ($p < 0,001$ в обох групах).

у першій, так і в контрольній групах (табл. 2). Це ще раз доводить що ІАПФ, у тому числі лізиноприл (Вітоприл), можна призначати хворим із ЦД, який досить часто супроводжує НАЖХП.

Звертають на себе увагу отримані результати стосовно печінкових ферментів. Незважаючи на те що не було змін рівня білірубину (протягом дослідження він був у межах норми в обох групах), спостерігалось достовірне зниження активності АЛТ у групі лізиноприлу (Вітоприл) через вісім тижнів лікування з $43,07 \pm 8,04$ до $36,47 \pm 6,14$ ($p < 0,001$), тоді як у контрольній групі вона не змінилася ($42,77 \pm 3,89$ та $42,13 \pm 3,66$ на початку і наприкінці дослідження відповідно). У першій групі також спостерігалось зниження активності ГГТ з $47,90 \pm 11,87$ до $41,40 \pm 7,67$, чого не відбулося у другій групі, про що свідчать

Таблиця 1. Динаміка показників добового моніторингу АТ в обстежених групах

Показник	Перша група n=30		Друга група n=30	
	На початку дослідження	Під час лікування протягом 8 тиж	На початку дослідження	Під час лікування протягом 8 тиж
сСАТ, мм рт. ст.	133,93±7,39	125,93±8,01#	134,77±5,56	124,17±7,35*
сДАТ, мм рт. ст.	82,83±7,57	77,43±6,95#	83,47±7,24	76,60±6,26*
дСАТ, мм рт. ст.	138,93±9,23	130,87±8,47*	140,27±6,77	129,73±8,08*
дДАТ, мм рт. ст.	87,13±8,23	81,57±7,34#	87,93±7,64	81,10±6,80*
нСАТ, мм рт. ст.	128,33±8,0	120,07±8,1,3*	128,50±6,68	117,73±6,61*
нДАТ, мм рт. ст.	77,63±8,86	72,67±8,03#	78,10±8,30	71,10±7,55*

* $p < 0,001$; # $p < 0,03$.

Таблиця 2. Динаміка біохімічних показників

Показник	Перша група n=30		Друга група n=30	
	На початку дослідження	Під час лікування протягом 8 тиж	На початку дослідження	Під час лікування протягом 8 тиж
Калій	4,48±0,15	4,50±0,14	4,48±0,15	4,45±0,16
Натрій	144,7±1,88	144,7±1,79	144,43±2,54	144,86±2,42
Креатинін	84,63±11,86	83,0±13,45	83,60±13,08	82,93±12,78
Сечовина	4,98±1,33	5,42±1,21	4,87±1,41	4,88±1,21
Білірубін	14,5±2,80	15,10±2,54	13,57±2,36	14,33±2,41
АЛТ	43,07±8,04	36,47±6,14*	42,77±3,89	42,13±3,66
АСТ	31,73±8,23	30,53±5,82	30,73±6,73	30,86±6,32
Глюкоза	5,78±1,34	5,25±0,78	5,40±1,20	5,41±1,03
СРБ	5,08±0,94	4,98±0,70	4,28±0,56	4,15±0,54
ГГТ	47,90±11,87	41,40±7,67	37,73±8,19	37,83±6,10

* $p < 0,001$

Спостерігали також достовірне зниження показників середньоденного та середньночного САТ і ДАТ в обох групах. У першій групі – дСАТ/дДАТ $138,93 \pm 9,23 / 87,13 \pm 8,23$ мм рт. ст. знизився до $130,87 \pm 8,47 / 81,57 \pm 7,34$ мм рт. ст., нСАТ/нДАТ з $128,33 \pm 8,0 / 77,63 \pm 8,86$ мм рт. ст. до $120,07 \pm 8,1,3 / 72,67 \pm 8,03$ мм рт. ст. ($p < 0,03$). У другій групі – дСАТ/дДАТ $140,27 \pm 6,77 / 87,93 \pm 7,64$ мм рт. ст. знизився до $129,73 \pm 8,08 / 81,10 \pm 6,80$ мм рт. ст., нСАТ/нДАТ з $128,50 \pm 6,68 / 78,10 \pm 8,30$ мм рт. ст. до $117,73 \pm 6,61 / 71,10 \pm 7,55$ мм рт. ст. ($p < 0,001$).

Отримані результати вказують на те, що лізиноприл (Вітоприл) так само ефективний, як і інші ІАПФ.

Протягом дослідження рівні калію і натрію, сечовини і креатиніну крові достовірно не змінилися в обох групах. Не спостерігалось змін рівня глюкози як

показники на початку ($37,73 \pm 8,19$) і наприкінці дослідження ($37,83 \pm 6,10$).

Таким чином, незважаючи на те що була збільшена доза статинів для досягнення цільових рівнів ліпідів крові, призначення лізиноприлу (Вітоприл) зменшило навантаження на гепатобіліарну систему, результатом чого було зменшення АЛТ і ГГТ у першій групі.

Висновки

1. ІАПФ лізиноприл (Вітоприл) – ефективний антигіпертензивний препарат для корекції АТ у хворих на АГ, ІХС у поєднанні з НАЖХП.

2. ІАПФ лізиноприл (Вітоприл) доцільно застосовувати у хворих з ураженням печінки завдяки його фармакологічним властивостям.

Список літератури знаходиться в редакції.