

# Артериальная гипертензия и болезни печени: В поисках компромисса

**С**колько сказано об артериальной гипертензии (АГ), сколько проведено исследований, разработано рекомендаций, стандартов, синтезировано новых препаратов, и все же она по сей день сохраняет характер эпидемии, занимая лидирующие позиции в структуре общей смертности.

**Распространенность АГ в России и в мире сегодня достигает катастрофических цифр – свыше 40%.**

Вторая «эпидемия нашего века» — болезнь печени. В последнее десятилетие отмечается значительный рост распространенности как вирусных и алкогольных гепатитов, так и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), которые приводят к циррозу и также занимают ведущие позиции в структуре летальности. НАЖБП является наиболее распространенным заболеванием печени (по оценкам западных специалистов, ее распространенность в общей популяции достигает 20-30%).

В клинической практике часто встречается сочетание АГ и печеночной патологии. В таких ситуациях клиницисты сталкиваются с рядом проблем, начиная от более тяжелого течения заболеваний и заканчивая значительными затруднениями в терапии таких пациентов. Приходится постоянно искать компромиссы между эффективностью и безопасностью гипотензивных препаратов, предугадывать возможные лекарственные взаимодействия с учетом функционального состояния печени.

Рассмотрим современные возможности терапии таких пациентов.

## АГ и патология печени: общие факторы риска

Всем известны такие факторы риска АГ и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в целом, как ожирение, гиподинамия, курение, гиперлипидемия, злоупотребление алкоголем. Доказано, что все они в равной степени могут привести к метаболическому поражению печени и развитию НАЖБП. У лиц с избыточным весом вероятность развития АГ на 50% выше, чем у лиц с нормальной массой тела. В то же время известное исследование DIONYSOS продемонстрировало наличие гистологически подтвержденного стеатоза у 46% пациентов с ожирением. В подавляющем числе случаев АГ сочетается с центральным типом ожирения, которому сопутствуют такие состояния, как инсулинорезистентность (ИР) и дислипидемия, что послужило основанием для выделения их в метаболический синдром (МС). Давно доказано, что МС является предиктором поражения печени.

На сегодняшний день НАЖБП признана шестым критерием МС и самостоятельным фактором риска ССЗ.

Современные исследования позволяют выделять все новые и новые факторы риска ССЗ, среди которых маркеры воспаления (С-реактивный белок – СРБ, гомоцистеин), фибриноген, тканевой активатор плазминогена. Последние данные свидетельствуют о том, что многие из этих факторов риска также связаны с НАЖБП.

## АГ и патология печени: общие патогенетические механизмы Инсулинорезистентность

**ИР и НАЖБП.** Сочетание АГ и поражения печени чаще всего встречается в рамках МС, и это не случайно. Теперь мы знаем, что ключевыми факторами МС являются ИР и компенсаторная гиперинсулинемия. Они же признаны ведущими механизмами в патогенезе НАЖБП. Гиперинсулинемия приводит к высвобождению свободных жирных кислот, которые накапливаются в цитоплазме гепатоцитов, приводя к стеатозу, а затем и к стеатогепатиту.

**ИР и артериальное давление.** Гиперинсулинемия стимулирует выработку факторов роста (тромбоцитарного, инсулиноподобного,

фактора роста фибробластов), что ведет к пролиферации гладкомышечных клеток и фибробластов и в итоге к вазоконстрикции. Инсулин также стимулирует синтез эндотелина и ингибитора тканевого плазминогена-1 (ТПА-1), приводит к активации симпатoadренальной и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), повышает реабсорбцию  $Na^+$  в проксимальных и дистальных канальцах нефрона, многогранно воздействуя на патогенез АГ. Таким образом, ИР, лежащая в основе МС, является кофактором многих патологических процессов, вовлекая в «смертельный каскад» многие органы и системы.

## Системный воспалительный ответ и эндотелиальная дисфункция

Печень можно рассматривать и как орган-мишень системного воспалительного ответа, и как непосредственный источник провоспалительных цитокинов. Неоспоримым является тот факт, что хронические гепатиты вне зависимости от генеза (вирусные, алкогольные и др.) сопровождаются повышением уровня таких цитокинов, как СРБ, фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), IL-6 и др., в крови. Они, в свою очередь, обуславливают целый каскад воспалительных реакций, приводящий в конечном счете к повреждению гладкомышечных клеток, эндотелиальной дисфункции и повреждению самих гепатоцитов, формируя таким образом порочный круг. Цитокины также увеличивают продукцию фибриногена и ингибитора ТПА-1 в печени, что, дополняя гиперсекрецию ТПА-1 жировой тканью, приводит к протромботическим состояниям.

ИР и уровень СРБ сегодня рассматривают как независимые факторы риска НАЖБП.

Последние исследования показали высокую чувствительность СРБ как прогностического фактора сердечно-сосудистых событий. Показано, что у пациентов с МС были значительно повышены уровни фибриногена, Е-селектина, СРБ и IL-6 по сравнению с таковыми у лиц без МС. Что еще более важно, в недавнем исследовании с участием здоровых некурящих добровольцев было установлено, что плазменные уровни СРБ, фибриногена и ингибитора ТПА-1 оказались заметно выше у больных со стеатозом печени, чем у лиц без него, даже после учета таких факторов, как возраст, индекс массы тела, артериальное давление и ИР. Было показано, что уровни IL-6 и СРБ прямо коррелируют со степенью фиброза и воспаления в печени. Таким образом, не только гепатиты, но и стеатоз печени приводит к активации воспалительного ответа, что следует рассматривать как существенный дополнительный фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Поддерживая системное воспаление, НАЖБП приводит к эндотелиальной дисфункции. Эндотелийзависимая вазодилатация оказалась минимальной в группе пациентов с АГ и стеатозом печени по сравнению с соответствующими показателями у участников без стеатоза.

## Влияние патологии печени на ССЗ

Собраны многочисленные свидетельства в пользу прямого влияния патологии печени на сердечно-сосудистую систему. Интересны результаты недавнего исследования, продемонстрировавшего, что у пациентов с НАЖБП при прочих равных условиях значимо выше степень гипертрофии левого желудочка.

Сейчас идет активный поиск новых, печеночных, маркеров ССЗ. Показано, что уровень  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы (ГГТ) является независимым предиктором сердечно-сосудистых осложнений, а при наличии УЗИ-признаков жирового гепатоза значимо повышается риск сердечно-сосудистых событий. Также показана связь хронических заболеваний печени, включая вирусные гепатиты, и атеросклероза. Влияние патологии печени на сердечно-сосудистую систему, по мнению исследователей, реализуется через развитие ИР и активацию системного воспаления.

Печень является основным метаболическим органом и рассматривается в метаболическом континууме с позиции гликогенеза, обмена липидов, метаболизма лекарств и как орган-мишень ИР и атерогенной дислипидемии, а также как точка приложения гепатотропных лекарств. Известно, что основные процессы атерогенеза также осуществляются на уровне гепатоцита.

Сегодня накоплено достаточно оснований, чтобы выделить НАЖБП как независимый фактор риска ССЗ.

## Влияние АГ на печень

Существует и обратная взаимосвязь, т. е. АГ усугубляет или провоцирует развитие жирового гепатоза. Так, у пациентов с АГ более чем в 50% случаев была выявлена НАЖБП без других факторов риска развития болезней печени. Что любопытно; особенно часто НАЖБП встречалась в группе нон-дипперов (в 80% случаев) и ассоциировалась с высоким уровнем инсулина и адипонектина. АГ, особенно систолическая, является независимым предиктором НАЖБП. Многие системные проявления АГ реализуются посредством ангиотензина II, который обладает не только вазоконстрикторным, но и целым рядом других эффектов (протромбогенным, пролиферативным действием), а также индуцирует окислительный стресс. Экспериментально подтверждено увеличение образования активных форм кислорода под действием ангиотензина II. Продукты окислительного стресса снижают активность оксида азота. Ангиотензин II во многом обладает противоположным действием по отношению к оксиду азота и в настоящее время признан его антагонистом. В этом свете становится очевидной необходимость патогенетической терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), которые блокируют эффекты альдостерона.

## НАЖБП у больных АГ

НАЖБП является частым спутником сердечно-сосудистой патологии. Гепатоз и АГ рассматриваются как равнозначные проявления МС, распространенность которого в популяции достигает 30-40%. Показано, что АГ наряду с ожирением, дислипидемией и сахарным диабетом может быть непосредственной причиной стеатоза печени.

Выделяют три стадии НАЖБП:

- стеатоз;
- стеатогепатит;
- фиброз печени.

НАЖБП может перейти в цирроз печени в течение последующих 10-15 лет у 15-20% пациентов. У пациентов с циррозом печени нарушается регуляция, снижается чувствительность барорецепторов и удлиняется интервал QT. Поражение печени до стадии цирроза обычно протекает бессимптомно

и поэтому часто ускользает от внимания врачей. До 70% больных с НАЖБП не испытывают какого-либо дискомфорта, редко наблюдаются гепатомегалия и повышение уровней печеночных ферментов. Часто единственным проявлением этой патологии является астенический синдром.

Несвоевременная диагностика патологии печени приводит к прогрессированию заболевания, неэффективности терапии и в итоге – к ухудшению прогноза и росту летальности. Пациенты с НАЖБП подвержены повышенному риску сердечно-сосудистых осложнений.

## Алкогольная болезнь печени и АГ

Говоря об общих факторах риска для АГ и заболеваний печени, нельзя не затронуть тему алкоголя. Ни для кого не секрет, что подавляющая масса населения (по данным ВОЗ, 90%) употребляет алкоголь, причем 40-45% жителей (преимущественно мужчины) – регулярно, что обуславливает развитие целого ряда заболеваний, в том числе алкогольной болезни печени (АБП) и АГ. Экспериментальные исследования и клинические эксперименты прочно установили эмпирическую взаимосвязь между употреблением алкоголя и повышением артериального давления. Показано, что контроль потребления алкоголя является важным фактором профилактики АГ. Действие этанола на артериальное давление реализуется через следующие патогенетические механизмы:

- увеличение продукции ренина и альдостерона;
- повышение уровня ангиотензина II;
- нарушение метаболизма кальция;
- нарушение баланса  $Mg^{2+}$  ( $\downarrow$ ),  $K^+$  ( $\downarrow$ );
- активация симпатoadренальной системы;
- повышение уровня катехоламинов, кортизола;
- гиперурикемия с развитием тубулоинтерстициального нефрита.

АБП в развитии проходит те же последовательные стадии, что и НАЖБП: стеатоз – стеатогепатит – цирроз печени. Сочетание у одного пациента АБП и алкогольбусловленной АГ сопряжено с целым спектром диагностических и терапевтических проблем: низкой эффективностью гипотензивных препаратов, особенно метаболизирующихся в печени, непредсказуемостью взаимодействия лекарств и алкоголя, полиморбидностью и необходимостью лечения последствий алкогольной интоксикации. В такой ситуации необходимо с особой тщательностью подходить к выбору терапии, отдавая предпочтение препаратам, которые не подвергаются метаболизму в печени, не обладают гепато- и нефротоксичностью, не связываются с белками плазмы и, следовательно, характеризуются минимальным риском межлекарственных взаимодействий.

Таким образом, общность патогенетических механизмов заболеваний печени и сердечно-сосудистой системы не позволяет игнорировать состояние одной системы при поражении другой. У всех пациентов с АГ и МС необходимо оценивать и учитывать состояние печеночной паренхимы, выбирая оптимальные пути терапии.

## Рекомендации по оценке состояния печени у пациентов с АГ

Учитывая высокую распространенность НАЖБП в популяции пациентов с АГ и МС, необходимо во всех без исключения случаях оценивать состояние печени. Минимальный спектр обследований должен включать определение уровня трансаминаз, щелочной фосфатазы, ГГТ и билирубина. На стадии жирового гепатоза лабораторные

тесты, как правило, не изменены. На стадии стеатогепатита повышается уровень аспаргатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), еще раньше — ГГТП, фермента, который в настоящее время считают наиболее ранним маркером поражения печени. Повышение уровня билирубина наблюдается менее чем у половины пациентов с хроническими гепатитами, поэтому отсутствие желтухи не является подтверждением нормального состояния печени.

УЗИ печени является доступным и информативным скрининговым методом оценки состояния печени. Для АБП и НАЖБП характерны определенные изменения, позволяющие в большинстве случаев поставить точный диагноз. И хотя золотым стандартом диагностики НАЖБП считается биопсия печени, в реальной клинической практике к данному методу прибегают только в случаях сомнительного диагноза или отсутствия эффекта от терапии.

### Особенности лечения пациентов с АГ и патологией печени

Практикующий врач хорошо знаком со сложностями подбора гипотензивной терапии у пациентов с сопутствующей патологией печени.

Идеальный гипотензивный препарат должен соответствовать следующим критериям:

- не оказывать токсического влияния на печень;
- минимально взаимодействовать с другими лекарствами;
- метаболизм препарата не должен зависеть от функционального состояния печени;
- быть метаболически нейтральным;
- оказывать положительное влияние на состояние печени.

Такими свойствами обладает препарат из группы ИАПФ лизиноприл (Диротон), отличающийся особым фармакокинетическим профилем.

Во-первых, наряду с каптоприлом лизиноприл является действующим веществом, не требующим дополнительной трансформации в печени. Все остальные ИАПФ — пролекарства, поэтому их активность напрямую зависит от функционального состояния гепатоцитов. Поскольку лизиноприл не конкурирует с алкоголем и другими лекарствами за систему цитохрома P450, его прием возможен совместно с антиаритмическими средствами, сердечными гликозидами, антикоагулянтами и другими препаратами.

Во-вторых, лизиноприл — единственный ИАПФ, который не накапливается в жировой ткани из-за своей гидрофильности, поэтому у тучных пациентов он так же эффективен, как и у лиц с нормальной массой тела, а значит, не возникает необходимости корректировать его дозу в зависимости от массы тела.

В-третьих, продолжительность действия лизиноприла составляет в среднем 24 ч, что обеспечивает удобный режим дозирования — однократно в сутки — и повышает приверженность пациентов к терапии.

Наряду с отличительными особенностями Диротон обладает всеми преимуществами, свойственными ИАПФ: кардио-, ангио- и нефропротекторным действием, метаболической нейтральностью, что особенно важно для пациентов с патологией печени и МС.

Лизиноприл обладает оптимальным профилем переносимости и безопасности в условиях комбинированной терапии. В настоящее время накоплено множество данных, подтверждающих высокую эффективность Диротона. Органопротекторные свойства лизиноприла были неоднократно подтверждены и в клинических исследованиях. Препарат приводил к снижению массы миокарда, уменьшению периваскулярного фиброза, проявлял антиоксидантный эффект, антитромботическую активность, способствовал коррекции эндотелиальной дисфункции.

Важной особенностью лизиноприла является возможность предотвращения утреннего подъема артериального давления, ассоциированного с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, при назначении препарата

перед сном. Максимальный эффект развивается через 6 ч после приема.

### Влияние ИАПФ на состояние печени

Появляются новые данные о непосредственном положительном влиянии ИАПФ на состояние печеночной паренхимы. Интересна работа, показавшая, что течение вирусного гепатита С у пациентов с АГ более благоприятно, чем у нормотоников. Также показано, что в группе пациентов, получающих ИАПФ, при гистологическом исследовании печени выявлены меньшая степень фиброза и более низкий уровень трансаминаз в сыворотке крови. Эти различия могут быть связаны с влиянием ИАПФ на РААС и эффекты ангиотензина II. Именно локальная РААС участвует в регуляции фиброгенеза в печени, а также в патогенезе портальной гипертензии.

Лизиноприл, не подвергающийся печеночной трансформации, может быть препаратом выбора у больных с АГ и патологией печени, что было подтверждено в экспериментальных работах. На фоне приема данного препарата регенерация печени оказалась максимальной, а также значительно уменьшалась ее мононуклеарная инфильтрация.

### Комбинированная терапия АГ

Монотерапия эффективна лишь у небольшого количества пациентов, преимущественно с АГ 1 степени. Примерно 70-80% больных требуется назначение 2 и более препаратов, а при АГ с высоким сердечно-сосудистым риском количество пациентов, нуждающихся в комбинированной терапии, превышает 90%.

Комбинированная гипотензивная терапия обладает рядом неоспоримых преимуществ, которые следует учитывать при назначении лечения конкретному пациенту. При этом необходимо осознанно подходить к выбору рациональных комбинаций препаратов.

Рациональной комбинация является, если препараты дополняют гипотензивный эффект друг друга и взаимно нивелируют некоторые побочные эффекты.

Наиболее часто назначаемая из всех комбинаций лекарственных препаратов — ИАПФ + тиазидный диуретик (ТД). Отмечена хорошая эффективность и безопасность данного сочетания. Эффективность ТД во многом лимитирована реактивной гиперренинемией, связанной с активацией РААС, активность которой подавляется ИАПФ. Они, в свою очередь, предотвращают развитие гиперкалиемии при применении ТД за счет активации обратного всасывания. Кроме того, применение этой комбинации способствует усиленному выведению натрия, уменьшая тем самым нагрузку объемом. Важным моментом является ослабление негативного влияния ТД на углеводный и липидный спектр при совместном применении с ИАПФ.

Гидрохлортиазид остается одним из наиболее часто назначаемых препаратов при лечении АГ. Эффективность и безопасность его применения как в качестве монотерапии, так и в различных комбинациях доказана и не подлежит сомнению. Многие работы показали, что неблагоприятного влияния на углеводный и липидный спектр можно избежать, если применять препарат в дозах 6,25-12,5 мг/сут.

Существует комбинация лизиноприла (10 и 20 мг) с гидрохлортиазидом (12,5 мг) — Ко-Диротон. Препарат обладает более выраженным антигипертензивным эффектом, чем каждый компонент в отдельности, и при этом оптимальным профилем безопасности и переносимости, что позволяет с успехом применять его в лечении пациентов с сопутствующей патологией.

### Сопутствующая терапия

Пациенты с АГ и патологией печени, как правило, требуют комплексного подхода, направленного не только на снижение артериального давления, но и на такие важные патогенетические механизмы, как ИР, дислипидемия, системное воспаление. Часто требуется дополнительное назначение

препаратов с гепатопротекторным эффектом (особенно при цитолитическом синдроме с повышением уровней трансаминаз).

### Статины и печень

Сегодня статины являются эффективными средствами для профилактики и лечения ССЗ, оказывающими положительное влияние на прогноз. Однако практикующему врачу хорошо известно, что существует много вопросов относительно влияния статинов на функцию гепатоцитов, что часто ограничивает их применение в клинической практике. Многочисленные исследования, проведенные за последние 5 лет, показали, что данные препараты безопасны у пациентов с различными хроническими заболеваниями печени.

Известно также противовоспалительное действие статинов. Имеются несколько небольших исследований, показывающих, что данные препараты действительно могут улучшить гистологические характеристики печени у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом.

### Рекомендации по применению статинов у пациентов с сопутствующей патологией печени

1. В соответствии с современными рекомендациями пациенты с повышением уровня трансаминаз  $\leq 3$  раза могут продолжать принимать статины, при этом желательно к терапии добавить препараты урсодезокси-холевой кислоты (УДХК), обладающей гепатопротекторным и гиполипидемическим эффектом, в дозе 10-15 мг/кг.

2. При повышении уровня трансаминаз  $\geq 3$  раза рекомендуется провести лечение, направленное на восстановление функции гепатоцитов (УДХК и др.), а затем возобновить прием статинов.

При назначении терапии статинами крайне важно минимизировать лекарственные взаимодействия и уменьшить таким образом риск побочных эффектов. Оптимальным может быть совместное назначение статинов

с Диротоном или Ко-Диротоном. Увеличивается риск побочных эффектов статинов при совместном приеме с фибратами, дилтиаземом, верапамилом, амиодароном.

### Снижение инсулинорезистентности

Перспективным направлением является изучение препаратов, действие которых направлено на основной патогенетический механизм развития как НАЖБП, так и МС в целом — ИР.

Уже имеются многочисленные данные об эффективном применении при НАЖБП метформина. Однако это направление требует дальнейшего изучения.

Также показан опосредованный эффект ИАПФ на ИР, что подтверждает патогенетическую направленность подобной терапии.

### Заключение

У всех пациентов с АГ, особенно с ожирением, сахарным диабетом или злоупотреблением алкоголем в анамнезе, необходимо оценивать состояние печени и учитывать его при выборе терапии.

В каждом конкретном случае нужно вдумчиво относиться к пациенту, учитывать все индивидуальные особенности, сопутствующую патологию, сложные патогенетические взаимодействия.

На сегодняшний день препаратом выбора для пациентов с АГ и патологией печени можно считать лизиноприл, не подвергающийся метаболизму в печени и характеризующийся минимальным риском лекарственного взаимодействия. При необходимости комбинированной гипотензивной терапии у таких пациентов предпочтение следует отдавать Ко-Диротону. Рациональная терапия способна не только минимизировать побочные эффекты препаратов, но и обеспечить максимальную эффективность лечения, а также снизить риск фатальных осложнений.

Список литературы находится в редакции.  
Русский медицинский журнал,  
2011, т. 19, № 5

3



# Ко-ДИРОТОН®

10 или 20 мг лизиноприла + 12,5 мг гидрохлортиазид  
по 10 или 30 таблеток в упаковке

ЕДИНСТВЕННАЯ  
ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ  
БЕЗ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ПЕЧЕНЬ

NB! Усиление гипотензивного действия

NB! Снижение частоты побочных эффектов

NB! Удобство приема — 1 раз в день



PC. № UA/8634/01/01(02)

## ДВОЙНАЯ ЗАЩИТА



Рихтер Геден

Создано в 1901 году  
www.richter.com.ua