

К ПРОБЛЕМЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ КОРРЕКЦИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ У ЛИЦ С КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ПЕЧЕНИ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ

**А.Ю. ТРЕТЬЯКОВ
П.К. АЛФЕРОВ
С.П. ЗАХАРЧЕНКО
С.П. АЛФЕРОВ**

*Белгородский
государственный
университет*

e-mail: volvos@bel.ru

В работе проведено изучение эффективности и безопасности комбинированной гипотензивной терапии у лиц пожилого возраста страдающих хроническим вирусным гепатитом, алкогольным стеатозом/стеатогепатитом, вынужденных длительно получать гепатотропные психокорректоры. Показано, что 12-недельный прием комбинаций индапамид/спираприл и индапамид/эналаприл не приводит к существенным нарушениям функции печени.

Ключевые слова: хронические заболевания печени, гипотензивная терапия, психотропные средства.

Актуальность проблемы артериальной гипертензии (АГ) у пожилых больных обусловлена не только фактом существования особых вариантов течения болезни, но и частой сопутствующей патологией, свойственной этому возрасту [2, 3]. К числу коморбидных состояний относятся заболевания печени. Важность подобного рассмотрения состоит, с одной стороны, в известном участии органа в трансформации ряда пролекарств в активные метаболиты, а с другой – обусловлена тем, что продолжительный прием антигипертензивных средств потенцирует нарушение функции исходно спровоцированных гепатоцитов [4, 5]. Естественной моделью, позволяющей конкретизировать указанные положения, является группа гипертоников, страдающих шизофренией (и вынужденных, в этой связи, длительно получать психофармакологические средства с гепатотропной активностью) в соматическом статусе которых, кроме того, имеется поражение печени вирусной или алкогольной этиологии.

Целью работы явилось изучение эффективности и безопасности продолжительного лечения АГ у пожилых больных с сопутствующим поражением печени в популяции психиатрического стационара.

Под наблюдением находилось 35 больных АГ со 2-й (29 человек) и 3-й (6 человек) степенью гипертензии, страдающих шизофренией: 14 мужчин (в возрасте от 60 до 72 лет, средний возраст – $65,2 \pm 4,8$ лет) и 21 женщина (в возрасте от 60 до 75 лет, средний возраст – $66,3 \pm 5,7$ лет). Формирование когорты и выполнение работы проведено с соблюдением требований Комитета по Этике на основании принципа, что исследование у лиц с нарушением психики и органов чувств влекущее за собой более чем минимальный риск, может быть приемлемо только в том случае, если целью исследования является терапия конкретных субъектов и возможный риск соизмерим с ожидаемой пользой. Этический дуализм «риск-польза» в нашем случае решался в пользу последнего согласно требованиям обязательности терапии соматической патологии (уровень доказательности А). Диагностика, стратификация тяжести и риска АГ проведено в соответствии с клиническими рекомендациями Доклада Экспертов научного общества по изучению Артериальной Гипертензии, Всероссийского научного общества кардиологов (2000, 2004 гг.). В вынесении суждений о степени гипертензии учитывалось отсутствие у больного кульминационной фазы позитивной психопатологической симптоматики (депрессивной, галлюцинаторно-бредовой и т.д.), предполагающей наличие значительного вегето-сосудистого компонента с вторичным кратковременным подъемом АД. Лицам, получающим вазоактивные нейролептики, ранг тяжести гипертензии присваивался на основании средних дневных значений систолического и диастолического АД (САД, ДАД), определяемых по методу Короткова с регистрацией АД каждые 2 часа от момента утреннего подъема пациента до его вечернего отхода ко сну.

В программу обследования входило ультразвуковое исследование печени, изу-



чение активности аланиновой и аспарагиновой трансаминаз (АЛТ, АСТ), γ -Глутамилтранспептидазы (ГГТ), изоформы 5 лактатдегидрогеназы (ЛДГ₅), содержание общего билирубина сыворотки крови и его фракций, холестерина, электролитного баланса, креатинина, тимоловероналовая проба. Всем больным проводили вирусологическое исследование сыворотки крови с определением маркеров гепатита В (HbSAg, HBeAg, анти-HBeAg), и С (анти-HCV, анти-HCV core IgM). Выполняли ультразвуковое исследование сердца в М-модальном и двухмерном режиме в стандартных позициях с использованием рекомендаций Американского эхокардиографического общества [7]. Определяли толщину задней стенки левого желудочка (ЛЖ) в систолу и диастолу (ТЗСЛЖс, ТЗСЛЖд), толщину межжелудочковой перегородки в систолу и диастолу (ТМЖПс, ТМЖПд), конечный систолический и диастолический размер ЛЖ (КСР, КДР). Из параметров, характеризующих диастолическую функцию ЛЖ регистрировали максимальную скорость потока Е раннего диастолического наполнения ЛЖ (Ve), максимальную скорость потока А предсердного диастолического наполнения ЛЖ (Va), отношение скоростей пиков Е и А (Ve/Va) и DTe – время замедления потока Е. Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) вычисляли по формуле R.Devereux et al. [6], ММЛЖ индексировали (ИММ) к площади поверхности тела, рассчитанной по методу Dubois, используя калькулятор поверхности тела (Bristol-Myers Squibb).

Продолжительность наблюдения за больными, получающими антигипертензивную терапию, составляла 12 недель с контрольными регистрациями биохимических показателей в первой половине каждые 2 недели (II, III, IV контрольные точки), за тем каждые 3 недели (V и VI точки). Эхокардиографическую регистрацию выполняли в начале (I точка) и в конце (VI точка) исследования. Для сравнения динамики функциональных показателей печени использована группа психических больных, с аналогичной тактикой психотропной терапии, уравновешенная по демографическим показателям, с похожей печеночной патологией, но без АГ (21 человек).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью прикладных программ STATISTICA 5,0 («StatSoft, Inc.», США) и Биостатистика с использованием параметрических (метод Стьюдента) и непараметрических критериев (критерий χ^2).

При выборе схемы лечения АГ у пожилых больных психиатрической когорты главным условием было исключение модулирующих эффектов совместной психотропной и антигипертензивной терапии. Особенно это касается таких психофармакологических групп как вазоактивные нейролептики, трициклические антидепрессанты и транквилизаторы. Их свойства состоят в потенцировании гипотензивного действия α - и β -адреноблокаторов, антагонистов кальция (особенно класса дигидропиридинов короткого действия) и петлевых диуретиков с опасностью развития коллапса или аритмии [1]. Не менее важным является и обратное свойство: психотропные препараты (фенотиазиновые нейролептики и трициклические антидепрессанты) способны ослаблять гипотензивный ответ центральных адреномиметиков [4]. В этом смысле ингибиторы АПФ и современные диуретики в механизмах действия не имеют такой тесной связи с эффектами психотропных ксенобиотиков, их гепатотоксические свойства проявляются редко или полностью отсутствуют [2, 3, 5], что делает указанные группы привлекательными средствами терапии АГ, особенно у пожилых больных.

В таблице 1 суммированы основные заболевания печени среди психических больных: страдающих АГ и нормотоников.

Таблица 1

**Структура патологии печени среди нормотоников
и больных АГ в психиатрической выборке**

Нозологии	Нормотоники, n=21	Больные АГ, n=35	p
ХВГ В, n	5	11	0,870
ХВГ С, n	4	8	0,954
ХВГ В и С, n	2	3	0,711
Алкогольный С/СГ, n	10	13	0,810

ХВГ – хронический вирусный гепатит, С/СГ – стеатоз/стеатогепатит, достоверность p по критерию χ^2



Больные АГ распределялись в две группы, уравновешенные между собой по основным демографическим и нозологическим (патологии печени и тяжести АГ) признакам. В 1-й группе (18 человек) использовано сочетание индапамида (Nemofarm, Югославия, начальная доза 2,5 мг/сут утром) и эналаприла малеата («Энам», Dr Reddy's Laboratories, Индия, начальная доза 10 мг/сут при 2-й и 20 мг/сут при 3-й степени АГ в симметричном дневном 2-кратном использовании), во 2-й (17 человек) – индапамида (в аналогичной дозе утром) и спираприла («Квадроприл», Pliva, Хорватия, начальная доза 6 мг/сут при 2-й и 9 мг/сут при 3-й степени АГ в симметричном дневном 2-кратном использовании). Выбор эналаприла и спираприла связан с тем, что оба препарата являясь пролекарствами, активируются, в том числе, в печени, но первый имеет почечный, тогда как второй, преимущественно, печеночный путь элиминации. При недостаточной эффективности к 10 дню наблюдения первоначально выбранного режима гипотензивной терапии, коррекцию дозы двух препаратов проводили индивидуально, а данный случай включали в характеристику группы, к которой он принадлежал. Оказалось, что в 1-й и 2-й группах число таких примеров было примерно одинаковым (7 и 10 соответственно, $p > 0,05$).

Динамика АД и биохимических показателей (от исходных значений) во II-VI контрольных точках представлена в табл. 2. Как следует из таблицы, уже ко 2-й недели регулярного приема гипотензивных препаратов происходит существенная редукция САД и ДАД ($p < 0,001$) с последующей, хотя и незначительной, положительной динамикой к окончанию мониторинга. Так, изменение средних значений САД и ДАД в 1-й группе в I и VI точках составила соответственно 23,5 мм рт.ст. и 6,1 мм рт.ст., а во 2-й группе – 27,3 мм рт.ст. и 5,6 мм рт.ст. При этом разницы между выборками в снижении АД зафиксировано не было, что свидетельствует о примерно одинаковой эффективности как первой, так и второй схемы лечения АГ. В то же время полной нормализации давления у больных за 12-недельный срок наблюдения, вне зависимости от варианта комбинации гипотензивных препаратов, достичь не удалось.

Таблица 2

Динамика АД и маркеров цитолиза за 12 недель наблюдения в группах больных с коморбидной дисфункцией печени, получающих и не получающих (3-я группа) гипотензивную терапию

Группа	Исходно	II	III	IV	V	VI
1-я, n=18	1.164,2±9,7 2.96,5±9,9 3.75,3±18,0 4.88,4±16,4 5.239±32 6.191±11	1.141,5±5,9 2.90,2±4,3 3.71,9±17,2 4.87,4±17,0 5.250±30 6.190±12	1.140,8±6,6 2.91,0±4,5 3.69,5±18,5 4.78,4±19,0 5.246±33 6.188±12	1.141,0±6,9 2.90,7±4,1 3.65,9±17,5 4.78,4±18,5 5.249±31 6.190±11	1.141,2±7,0 2.90,9±5,0 3.70,5±18,1 4.78,9±19,7 5.240±30 6.189±13	1.140,7±5,7 2.90,4±4,8 3.74,9±17,9 4.80,4±18,9 5.243±34 6.189±12
2-я, n=17	1.167,1±8,5 2.96,1±9,8 3.71,9±17,1 4.80,9±19,9 5.244±29 6.189±10	1.144,1±6,5 2.90,9±4,8 3.74,2±16,9 4.78,4±18,0 5.240±35 6.187±12	1.141,1±6,1 2.90,4±4,0 3.67,3±17,7 4.78,4±19,1 5.242±29 6.181±13	1.140,7±6,6 2.90,0±4,5 3.74,8±18,0 4.79,4±18,7 5.250±30 6.190±11	1.140,0±6,9 2.91,1±4,9 3.65,2±17,8 4.80,1±17,8 5.243±33 6.187±12	1.139,8±6,5 2.90,5±4,3 3.73,6±18,0 4.76,8±19,5 5.240±34 6.188±12
3-я, n=21	1.119,3±3,2 2.78,1±4,7 3.68,9±19,2 4.87,0±18,1 5.250±30 6.189±14	1.119,9±3,6 2.80,3±3,3 3.70,9±17,9 4.80,4±18,3 5.247±34 6.188±15	1.121,3±3,9 2.80,4±4,0 3.66,9±18,0 4.77,9±19,5 5.244±9 6.189±15	1.120,3±4,0 2.79,1±4,2 3.71,7±17,9 4.78,6±17,3 5.249±31 6.191±10	1.119,7±3,9 2.80,0±3,9 3.68,9±18,2 4.81,4±17,3 5.245±33 6.190±11	1.121,2±3,1 2.80,1±3,5 3.72,9±18,2 4.80,2±17,5 5.247±36 6.188±13

1, 2, 3, 4, 5, 6 – соответственно САД, ДАД (в мм.рт.ст), АСТ, АЛТ, ГГТП, ЛДГ5 (в ед.), II, III, IV, V, VI – контрольные точки, жирный шрифт – различия достоверны ($p < 0,05$) при множественном сравнении с контрольной группой по критерию Стьюдента с поправкой Бонферрони

Функциональные показатели печени, наоборот, практически не изменились, а их динамика, как между последующими точками контроля, так и между первым и за-

ключительным этапом наблюдения была не предсказуемой и не достоверной ($p > 0,05$). Речь идет не только о цитолитических маркерах (представленных в таблице), но и уровне билирубина, значениях тимоловой пробы. На основании этого можно говорить об отсутствии значимого гепатотоксического действия совместного приема индапамида с эналаприлом или спираприлом (в их среднесуточных терапевтических дозах) вне зависимости от положения элиминируется препарат печенью или его метаболиты выводятся почками.

В соответствии с правилами длительного назначения ингибиторов АПФ и диуретиков параллельно с оценкой функции печени проводился контроль электролитного баланса и креатинина. Существенных сдвигов указанных параметров также не зафиксировано ($p > 0,05$).

Изменение внутренней картины болезни у психических больных затрудняет анализ других известных побочных эффектов ингибиторов АПФ и современных мочегонных средств. Однако, сколько нибудь значимых клинических признаков непродуктивного кашля, ангионевротического отека, аллергических или диспепсических реакций на прием препаратов отмечено не было.

Градации структурно-функциональных характеристик ЛЖ в двух группах приведены в табл. 3.

Таблица 3

**Динамика структурно-функциональных показателей ЛЖ
у пожилых с заболеваниями печени за 12 недель терапии АГ**

Показатели	1-я группа, n=18	2-я группа, n=17	P
ТМЖП _д , см	1,14±0,15	1,16±0,11	н.д.
	1,13±0,11	1,12±0,16	н.д.
ТМЖП _с , см	1,37±0,09	1,35±0,10	н.д.
	1,36±0,11	1,35±0,12	н.д.
ТЗСЛЖ _д , см	1,05±0,13	1,07±0,12	н.д.
	1,02±0,10	1,04±0,11	н.д.
ТЗСЛЖ _с , см	1,26±0,10	1,25±0,16	н.д.
	1,25±0,09	1,25±0,13	н.д.
КДР, см	5,4±0,1	5,3±0,2	н.д.
	5,3±0,12	5,2±0,17	н.д.
КСР, см	3,50±0,1	3,48±0,1	н.д.
	3,51±0,09	3,49±0,12	н.д.
ММЛЖ, г	275,1±39,9	269,6±50,8	н.д.
	268,5±37,1	255,8±41,7	н.д.
ИММ, г/м ²	141,7±21,2	149,6±20,7	н.д.
	137,2±19,4	139,9±21,0	н.д.
Ve, см/с	55,8±2,5	56,3±2,3	н.д.
	60,3±3,0*	60,9±2,9*	н.д.
Va, см/с	82,2±2,2	81,8±1,6	н.д.
	76,1±2,6*	77,7±2,0*	н.д.
Ve/Va	0,68±0,05	0,69±0,04	н.д.
	0,79±0,06*	0,77±0,05*	н.д.
DTe, мс	231,1±7,6	229,3±8,8	н.д.
	220,4±6,1*	218,3±5,9*	н.д.

Примечание. Числитель – показатели до лечения; знаменатель – после лечения; * – различия достоверны ($p < 0,05$) в сравнении с исходными данными; н.д. – различия не достоверны.

Согласно полученным данным, 12-недельного срока лечения АГ, несмотря на значительное снижение АД, было не достаточно, чтобы существенно повлиять на ремоделирование ЛЖ и добиться обратного развития гипертрофии миокарда. Об этом свидетельствует отсутствие значимых изменений величины продольных размеров ЛЖ, ТЗСЛЖ, ТМЖП, ММЛЖ, ИММ на начальном и заключительном этапе мониторинга. Имело место лишь наметившаяся тенденция снижения ТЗСЛЖ_д, ТМЖП_д, ММЛЖ и ИММ ($p > 0,05$) как в результате использования первой, так и второй лечебной схемы. В то же время динамика функциональных показателей диастолы ЛЖ указывает на



снижение регидности миокарда с достоверным восстановлением трансмитрального диастолического потока. Так, значения V_e , V_a , V_e/V_a и DTe в 1-й группе менялись соответственно на 7,5%, 7,4%, 13,9% и 4,6%, а во 2-й – на 7,1%, 5,0%, 10,4% и 4,8% ($p < 0,05$). При этом межгрупповые различия указанных характеристик, по-прежнему, отсутствовали, указывая на примерно одинаковую эффективность обеих комбинаций гипотензивных средств.

Таким образом, у больных хроническим вирусным гепатитом, алкогольным стеатозом/стеатогепатитом, сочетанный 12-недельный прием индапамида с одним из ингибиторов АПФ (спираприлом или эналаприлом) при АГ 2-3 степени, вынужденных длительно получать, кроме того, гепатотропные психокорректоры, является эффективным и безопасным режимом терапии соматического заболевания.

Литература

1. Авруцкий Г.Я., Недува А.А. Лечение психически больных: М, Медицина, 1988, 270 с.
2. Гогин Е. Е. Гипертоническая болезнь: М, Медицина, 1997, 247 с.
3. Кушаковский М. С. Эссенциальная гипертензия (гипертоническая болезнь): причины, механизмы, клиника, лечение: СПб, Сотис, 2000, 235 с.
4. Райский В. А. Психотропные средства в клинике внутренних болезней: М, Медицина, 1988, 255 с.
5. Chalmers J., Castaigne A., Morgan A.T. et al. J. Hypertension. 2000; 18: 327–337.
6. Devereux R. B., Palmieri V., Liu J. E. et al. J. Hypertension. 2002; 20: 1445-1450.
7. Liu J. E. J. Am. Coll. Cardiol. 1997; 29: 862-879.

ABOUT CONTINUOUS DRUG TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION IN PATIENTS WITH ADJECTIVE HEPATIC PATHOLOGY IN SENIORS

A.Yu. TRETIAKOV
P.K. ALFEROV
S.P. ZAHARCHENKO
S.P. ALFEROV

Belgorod State University

e-mail: volvos@bel.ru

During the research the effectiveness and risk of combined hypotensive therapy in seniors with chronic virus hepatitis, alcohol steatosis or steatohepatitis, receiving a long course of psychocorrectors with hepatotropism was examined. The results suggested that 12-weeks course of combinations indapamid/spirarnid and indapamid/enalapryl does not cause any hepatic disfunctions.

Key words: chronic hepatic disease, hypotensive therapy, psychotropic drugs.