

Е.В. Колесникова, д.м.н., Я.В. Никифорова, ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков

Вопросы лекарственных взаимодействий при лечении пациентов с заболеваниями печени и хронической сердечной недостаточностью

Поменьше лекарств, только то, что необходимо больному.
Б.Е. Вотчал

На сегодняшний день принципы медикаментозной терапии хронической сердечной недостаточности (ХСН), как и любого другого заболевания, строятся на основе доказательной медицины. Новый «век лекарств», богатый различными методами получения лекарственных веществ, позволяет выбирать для использования только те препараты, эффективность (в том числе и по влиянию на прогноз) и безопасность которых доказаны в длительных многоцентровых двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях. Лишь при отсутствии подобных исследований в расчет принимаются результаты фармакокинетических исследований.

С постепенным увеличением возраста населения промышленно развитых стран ХСН становится одной из весомых составляющих заболеваемости и смертности от патологии сердечно-сосудистой системы. Это заболевание представляет собой серьезную медико-социальную и финансовую проблему. ХСН страдает почти 1,5-2% всего населения земного шара, заболеваемость ею составляет 5-10 случаев на 1000 человек ежегодно.

! В настоящее время для лечения ХСН применяется большая группа препаратов. Комбинированное применение лекарственных средств (ЛС) связано с наличием у больного нескольких заболеваний и/или недостаточной эффективностью ЛС в виде монотерапии. При комбинированном лечении возникают взаимодействия ЛС. Обезвреживание и выведение препаратов и их метаболитов ложится тяжелым грузом на основной орган, обеспечивающий процессы детоксикации и метаболизма лекарственных веществ – печень, которая у пациентов с ХСН и без того претерпевает функциональные и структурные изменения. Поэтому немаловажной является оценка ее функционального состояния еще до начала какой-либо терапии.

С одной стороны, выбор таких препаратов, как β-адреноблокаторы (БАБ), селективные антагонисты ионов кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), для лечения пациентов с уже имеющимся заболеванием печени на фоне ХСН особенно сложен, поскольку большинство из них метаболизируются в печени. С другой стороны, необходимо помнить, что больной ХСН – это, как правило, «возрастной» пациент с полиорганной недостаточностью и поэтому совершенно очевидно, что назначение пяти и более ЛС повышает частоту лекарственных взаимодействий не менее чем на 50%. Отметим, что полифармакотерапия имеет место примерно у 56% больных в возрасте до 65 лет и у 73% пациентов старше 65 лет. Два основных

механизма лежат в основе большинства лекарственных взаимодействий – фармакодинамика и фармакокинетика ЛС.

Европейские исследования EUROASPIRE I и II, IMPROVEMENT HF, Euroheart Survey демонстрируют явную полипрагмазию в лечении больных ХСН, которым назначается шесть (максимум 14) различных ЛС. Результаты российского эпидемиологического исследования ЭПОХА показывают, что при переходе на амбулаторный этап терапии большинство пациентов с ХСН получают в среднем от двух до четырех ЛС. В этой связи формирование отношения к назначению необходимых ЛС должно подразумевать как разумное уменьшение их количества, так и учет лекарственного взаимодействия препаратов для лечения больных с заболеваниями печени и ХСН.

Рекомендуя пациенту терапию, врач должен учитывать механизм биотрансформации ЛС, используемых при лечении больных с заболеваниями печени и ХСН, оценить пользу и риск, а также ожидаемые побочные эффекты, так как у этой категории пациентов вероятность формирования лекарственного повреждения печени (ЛПП) достаточно велика.

Возможные механизмы ЛПП у пациентов с заболеваниями печени и ХСН

Метаболизм лекарственных препаратов в печени зависит от их способности связываться с белками плазмы, скорости печеночного кровотока, активности микросомального окисления в печени. Снижение печеночного кровотока, чаще наблюдаемое при фиброзе, циррозе печени (ЦП) и/или сердечной недостаточности, очевидно, изменяет метаболизм ЛС. Нарушение способности ЛС связываться с белками плазмы происходит при изменении синтеза белков, которое приводит к ограничению доставки препаратов в гепатоциты, где и происходит их метаболизм. Именно это обстоятельство лежит в основе повышения риска развития различных лекарственных осложнений. Этим, к примеру, можно объяснить быстро развивающуюся передозировку сердечных гликозидов на фоне сердечной недостаточности и ЦП. БАБ (например, пропранолол) снижают печеночный кровоток, который и без того нарушен при ХСН, и оказывают сходное влияние на метаболизм других лекарств в печени.

Среди факторов, определяющих вероятность наступления лекарственных взаимодействий, следует указать на генетическую предрасположенность (ферментопатии относительно метаболизма отдельных препаратов), пожилой возраст, женский пол (в том числе беременность), наличие сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), хроническое

злоупотребление алкоголем, а также взаимодействие одновременно применяемых ЛС различных групп, дозу и длительность приема препарата(ов), предшествующую лекарственную терапию и ее влияние на функциональное состояние печени.

Систематический, длительный прием пациентами с ХСН ЛС может привести к различным формам ЛПП. Так, явления стеатоза/стеатогепатита могут быть вызваны приемом амиодарона, нифедипина, дилтиазема, ацетилсалициловой кислоты. И это далеко не полный список, так как фармация представляет все новые и новые препараты для лечения больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые требуют дальнейшего изучения. Фиброзные изменения в печени могут возникать при любом типе повреждения печеночной паренхимы, связанном с приемом ЛС.

Метаболизм ЛС в печени протекает с участием монооксигеназ, цитохрома С-редуктазы, цитохрома P450. В результате окислительных реакций происходит образование полярных групп и метаболитов, которые соединяются с различными субстратами (глюкуронизация, конъюгация чужеродных соединений с глутатионом, N-ацетилирование). Важная роль в окислительных процессах принадлежит цитохрому P450, количество которого увеличивается при приеме ЛС и уменьшается при заболеваниях печени. В этой связи, назначая комбинированную терапию при ХСН, важно обращать внимание на возможный высокий риск лекарственных взаимодействий, в том числе на основании изменения функции цитохрома P450 у пациентов с патологией печени при ХСН.

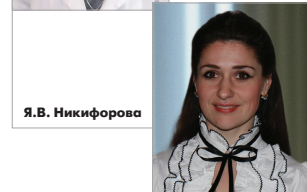
Изофермент CYP3A4 – один из наиболее важных в организме человека. Около 60% подвергающихся окислению ЛС проходит биотрансформацию с участием этой ферментной системы. Лекарственные взаимодействия с участием CYP3A4 для препаратов, используемых при лечении ХСН, можно представить следующим образом. Субстраты: биодоступность <10% (ловастатин, симвастатин), биодоступность 10-30% (аторвастатин, фелодипин), биодоступность 30-70% (амиодарон, лосартан, дилтиазем, нифедипин, силденафил), биодоступность >70% (амлодипин, дексаметазон, хинидин); индукторы: дексаметазон; ингибиторы: амиодарон.

Наиболее часто назначаемые ЛС при терапии ХСН потенциально взаимодействуют с участием изофермента CYP2D6, среди них много БАБ. Субстратами являются метопролол и тимолол, индукторы не известны, а ингибиторы – амиодарон, хинидин.

Лекарственные взаимодействия с участием CYP2C9 также играют важную роль. Несмотря на то что семейство



Е.В. Колесникова



Я.В. Никифорова

этих ферментов ответственно за метаболизм намного меньшего числа лекарственных препаратов, чем например, CYP3A4 и CYP2D6, CYP2C9 играет существенную роль, поскольку опосредует метаболизм антикоагулянтного препарата варфарина. Помимо варфарина, субстратами являются ирбесартан, лосартан, кандесартан, ингибиторами – амиодарон, аторвастатин, флувастатин, ловастатин, симвастатин.

Учитывая снижение активности этих энзимов у больных с патологией печени при ХСН, выбор ЛС сводится к преимущественному выбору препаратов с внепеченочным метаболизмом либо имеющих двойной путь элиминации.

Еще одним механизмом формирования ЛПП является формирование иммунной гепатотоксичности, которой подвержены наиболее часто пациенты с заболеванием печени и ХСН. У такой категории больных существует риск повреждения гепатоцитов, который даже не зависит от метаболизма ЛС. Объясняется это тем, что ЛС и его метаболиты могут оказаться гаптенем для белков клеток печени и вызвать иммунное повреждение, в котором принимают активное участие энзимы. На мембране гепатоцитов несколько энзимов P450, индукция которых приводит к образованию специфических антител и, соответственно, к иммунному повреждению гепатоцита. В частности, идиосинкразия к диуретикам сопровождается появлением аутоантител, которые взаимодействуют с микросомами печени и почек.

Изменения печени при ХСН

! Следует подчеркнуть, что у любого пациента с ХСН наблюдается поражение печени различной степени выраженности, даже без учета влияния ЛС, которые употребляет больной.

Застойная печень наблюдается при ХСН, которая является частым осложнением всех органических болезней сердца (пороки, гипертоническая и коронарная болезни, констриктивный перикардит, миокардиты, инфекционные

эндокардиты, фиброзластоз, миксома и др.). Увеличению печени при ХСН способствует замедление кровотока в периферических отделах кровеносного русла. Печень также увеличивается за счет усиления продукции эритроцитов в условиях гипоксии костного мозга и увеличения массы циркулирующей крови. При прогрессировании ХСН и после длительного застоя крови в печени развиваются необратимые морфологические изменения — дистрофия печеночных клеток, набухание мезенхимальной ткани с ее индурацией, диффузное развитие соединительной ткани с рубцеванием («мускатная» печень), что и приводит к изменению биотрансформации ЛС с печеночным метаболизмом. У пациентов с ХСН возможно развитие пассивного венозного застоя, гипоксемических некрозов, фиброза печени и в редких случаях — кардиального ШП. В основе поражения печени при изолированной левожелудочковой недостаточности у больных инфарктом миокарда, осложненным кардиогенным шоком, лежит уменьшение минутного объема крови. Наиболее часто застойная печень развивается при структурно-функциональных изменениях правого желудочка (ПЖ) сердца. Особая ранимость печени при недостаточности ПЖ сердца объясняется тем, что печень является ближайшим к сердцу резервуаром, способным депонировать большое количество крови и тем самым значительно облегчать работу ПЖ сердца. При сердечной недостаточности депонируемая в печени кровь может составлять до 70% массы органа (в норме около 35%). Повышение давления в правом предсердии непосредственно распространяется на нижнюю полую вену, подпеченочные вены, синусоиды и систему воротной вены, приводя к относительному снижению артериального кровоснабжения печени пропорционально уменьшению минутного объема крови, гипоксии и ишемическим некрозам гепатоцитов. Портальная гипертензия при застойной сердечной недостаточности имеет свои особенности. В пунктах печени при ХСН наиболее часто находят признаки хронического венозного застоя: расширение и переполнение кровью сублобулярных вен, центральных вен и прилежащих к ним синусоидов, расширение пространств Диссе, атрофия гепатоцитов и центролобулярные некрозы, часто в сочетании с жировой дистрофией. При лапароскопии печень увеличена, край зарубчатый, капсула утолщена, поверхность печени имеет характерный вид «мускатного ореха» с наличием темно-красных и коричнево-желтых участков («мускатная печень»). Поэтому проблема лечения пациентов с ХСН и печеночной патологией достаточно сложна, так как требует адекватного подбора терапии, учета метаболических изменений, даже независимо от наличия сопутствующих заболеваний печени.

Чем необходимо руководствоваться при назначении ЛС у пациентов с ХСН и заболеваниями печени?

Согласно национальным рекомендациям Всероссийского общества кардиологов (ВНОК) и Общества специалистов по сердечной недостаточности (ОССН) 2009 г. по диагностике и лечению ХСН третьего пересмотра и рекомендациям рабочей группы Европейского общества кардиологов (ESC) 2011 г. все ЛС можно разделить на три

категории соответственно уровню доказательств.

1. Основные — ИАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), БАБ, антагонисты рецепторов альдостерона (АА), диуретики, гликозиды, омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты (омега-3 ПНЖК), для которых доказано влияние на клинику, качество жизни, прогноз ХСН (уровень доказательств А).

2. Дополнительные — статины (только при ишемической болезни сердца), антикоагулянты (эффективность и безопасность исследованы, но требуют уточнения, уровень доказательств В).

3. Вспомогательные — периферические вазодилататоры, блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК), антиаритмики, ацетилсалициловая кислота (АСК) + инотропные средства. Их влияние на прогноз ХСН не известно, применение определяется клиникой заболевания, уровень доказательств С.

Ингибиторы АПФ

В таблице приведены контролируемые исследования ИАПФ, в которых подтверждена эффективность этого класса препаратов в лечении и профилактике ХСН.

Максимальной степенью доказательств в лечении ХСН всех стадий обладают только классические ИАПФ, абсолютно не потерявшие своего значения, — эналаприл и каптоприл (класс I, уровень доказательств А).

Препарат	Профилактика ХСН	I ФК (начальная ХСН)	II ФК (клинически выраженная ХСН)	III-IV ФК (тяжелая ХСН)
Эналаприл	-	SOLVD prev	SOLVD treat, V-HeFT II, RESOLVD	CONSENSUS
Каптоприл	SAVE, VALIANT, OPTIMAAL	Munich MHF	Captopril-Degoxin, ELITE-II, САДКО-ХСН	-
Фозиноприл	FAMIS	-	FEST, SHF	-
Периндоприл	PROGRESS, EUROPA	-	PEP-CHF	-
Лизиноприл	GISSI-3	-	ATLAS	-

ФК — функциональный класс по NYHA.

Отдавая предпочтение в терапии ХСН этим препаратам, необходимо помнить о возможных побочных эффектах, таких как развитие печеночной недостаточности, гепатоцеллюлярного или холестатического гепатита, гепатонекроза. Именно поэтому пациентам с ХСН и уже имеющейся патологией печени данные препараты следует назначать с осторожностью, учитывая клинико-биохимические показатели и путь лекарственной биотрансформации в каждом конкретном случае.

Принимая во внимание тот факт, что печень — основное место биотрансформации неактивных ИАПФ в активные диацидные метаболиты, не лишним будет напомнить о существовании классификации, которая учитывает данные о физико-химических свойствах и фармакокинетических особенностях ИАПФ, что помогает в клинической практике сделать правильный выбор ЛС. Так, монопрепараты ИАПФ классифицируют по фармакокинетике. I класс — липофильные активные вещества: каптоприл; II класс — липофильные пролекарства: IА — метаболиты выводятся в основном почками: эналаприл, квинаприл, периндоприл; IВ — метаболиты выводятся через почки и с желчью (двойной путь элиминации): фозиноприл, рамиприл, мозексприл; IС — метаболиты выводятся в основном печенью: спираприл, трандалаприл; III класс — гидрофильные активные вещества: лизиноприл.

Приоритет использования лизиноприла для лечения ХСН на фоне заболеваний печени исходя из пути его метаболизма очевиден. Его терапевтическая эффективность доказана в исследовании GISSI-3 у больных, перенесших острый инфаркт миокарда, а также в исследовании ATLAS у пациентов с ХСН. В частности, сравнивалась эффективность разных доз ИАПФ по влиянию на толерантность к нагрузкам и на величину фракции выброса, при этом лизиноприл не уступал каптоприлу.

Несмотря на способность фозиноприла увеличивать толерантность к физическим нагрузкам, замедлять прогрессирование ХСН и уменьшать число госпитализаций как в сочетании с сердечными гликозидами, так и без них, у больных с нарушениями функции печени возможно уменьшение скорости гидролиза фозиноприла. Общий клиренс фозиноприлата из организма таких пациентов примерно вдвое ниже, чем у больных с нормальной функцией печени. Этот факт необходимо помнить при назначении препарата пациентам с патологией печени при ХСН, учитывая риск развития лекарственного гепатита, холестатической желтухи.

Что касается лекарственных взаимодействий, то результаты проспективных исследований свидетельствуют о негативном взаимодействии ИАПФ и АСК при ХСН как на фоне патологии

печени, так и у больных без печеночной патологии.

Большинство представителей этого класса после попадания в организм конвертируются эстеразами в активную форму и элиминируются в неизменном виде. В этой связи такие ЛС, как эналаприл, фозиноприл, рамиприл, квинаприл, лизиноприл, считаются относительно безопасными препаратами.

Липофильные ИАПФ (каптоприл) обладают самостоятельной фармакологической активностью, но в печени подвергаются дальнейшим превращениям с образованием фармакологически активных дисульфидов, которые выводятся путем почечной экскреции. Липофильные пролекарства (фармакологически неактивные) становятся активными диацидными метаболитами после метаболизма в печени, затем трансформируются в неактивные соединения. У лиц с патологией печени оба эти процесса нарушены, а при снижении кровотока в печени отмечается задержка конверсии пролекарства в его активную форму при первом прохождении через нее. Соответственно, при лечении ХСН с учетом имеющейся патологии печени у таких пациентов препараты, нуждающиеся в трансформации для приобретения активности, действуют слабее. В этом случае предпочтительнее все же использовать гидрофильные ИАПФ.

Блокаторы рецепторов ангиотензина II

БРА представляют собой одни из наиболее безопасных в отношении развития нежелательных лекарственных взаимодействий. Несмотря на то что в метаболизме некоторых из них определенную (чаще — несущественную) роль играют ферменты цитохрома P450, ни для одного из препаратов этого класса, за исключением телмисартана, не описано клинических проявлений нежелательных лекарственных взаимодействий.

БРА в зависимости от наличия активного метаболита разделяются на пролекарства (лосартан, кандесартан, тасосартан), которые становятся активными после метаболических превращений в печени, и активные лекарственные вещества (валсартан, ирбесартан, телмисартан и эпросартан), обладающие фармакологической активностью.

Телмисартан элиминируется с желчью посредством связывания с гликопротеином Р, повышает пиковую и наименьшую концентрацию дигоксина в плазме на 49 и 20% соответственно. Поэтому при назначении комбинации дигоксин-телмисартан необходим тщательный мониторинг при подборе дозы и времени отмены препаратов, с целью предупреждения развития идиосинкразии — реакции иммунной гепатотоксичности.

Очевидно, что при лечении пациентов с патологией печени и ХСН предпочтение следует отдавать активным БРА, которые выводятся в неизменном виде. Данные препараты практически не влияют на активность печеночного цитохрома P450, что определяет низкий риск взаимодействия их с другими препаратами. При патологии печени лечение больных АГ и ХСН препаратами, подвергающимися печеночному метаболизму, следует проводить с осторожностью. Это связано с тем, что данные препараты могут находиться в крови пациентов более продолжительное время, что может способствовать развитию побочных явлений.

Бета-адреноблокаторы

Рациональным обоснованием к применению БАБ в лечении ХСН является блокада симпатoadrenalовой системы (САС), которая находится в состоянии хронической гиперактивации у больных с декомпенсацией и определяет плохой прогноз (высокую смертность) этих пациентов. Использование БАБ в лечении больных ХСН — это улучшение прогноза и снижение смертности.

Негативные последствия гиперактивации САС максимально проявляются в результате чрезмерной стимуляции β_1 -рецепторов, поэтому применение β_1 -селективных БАБ в лечении больных ХСН вполне обосновано и эффективно. При этом имеются доказательства того, что использование БАБ с дополнительными свойствами, например β_1 -, β_2 -, α -блокатора карведилола, может быть более эффективным за счет вазодилатирующих свойств (уровень доказательств С).

Карведилол эффективно снижает уровень триглицеридов, холестерина, проатерогенных липопротеинов низкой плотности в крови и повышает содержание антиатерогенных липопротеинов высокой плотности, при этом толерантность к глюкозе под влиянием карведилола не изменяется, что дает основания его применения у больных ХСН и заболеваниями печени при дислипидемиях.

Продолжение на стр. 36.

Е.В. Колесникова, д.м.н., Я.В. Никифорова, ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков

Вопросы лекарственных взаимодействий при лечении пациентов с заболеваниями печени и хронической сердечной недостаточностью

Продолжение. Начало на стр. 34.

Метаболизм БАБ осуществляется в печени путем гидроксидирования и конъюгирования. Метаболиты экскретируются почками после превращения в водорастворимые вещества. У больных ЦП со сниженным печеночным кровотоком и печеночноклеточной недостаточностью данные препараты способны к кумуляции в организме, так как они находятся в крови более продолжительное время из-за уменьшения активности печеночных ферментов, обуславливая большую частоту побочных эффектов. По этой же причине разовые дозы или кратность приема липофильных БАБ необходимо уменьшать для лиц со сниженным печеночным кровотоком (то есть для больных ХСН или ЦП, а также пациентов пожилого возраста).

Гидрофильные БАБ (атенолол, надолол, соталол и др.) не полностью (30–70%) и неравномерно всасываются в ЖКТ и обычно незначительно (0–20%) метаболизируются в печени, а следовательно, не требуют изменения дозы и поэтому могут использоваться для лечения больных АГ + ХСН на фоне патологии печени. В случае же применения метопролола больным ЦП необходимо снизить дозу препарата во избежание кумулятивных эффектов и связанных с ним побочных эффектов, тогда как использование гидрофильного атенолола коррекции дозы не требует.

Некоторые препараты растворяются как в жирах, так и в воде (ацebutолол, биспролол, пиндолол) и имеют два пути элиминации – печеночный метаболизм и почечную экскрецию. Такой сбалансированный клиренс данных БАБ обуславливает безопасность при лечении больных АГ и ХСН с сопутствующей патологией печени и низкую вероятность их взаимодействия с препаратами, тормозящими активность микросомальных ферментов печени. Преимуществом у пациентов ХСН в сочетании с патологией гепатобилиарной системы является назначение гидрофильных БАБ.

Относительно лекарственных взаимодействий: метопролол и тимолол инактивируются CYP2D6. Атенолол как БАБ, не метаболизирующийся цитохромами и выводющийся из организма неизменным, может являться альтернативой метопрололу и тимололу, если есть опасения лекарственных взаимодействий.

Антагонисты альдостерона

С середины 60-х годов XX века, на протяжении почти 40 лет спиронолактон успешно применялся в комплексной диуретической терапии тяжелой ХСН и заболеваний печени как калийсберегающий диуретик. Показанием к такому использованию препарата является наличие декомпенсированной ХСН, гипергидратации и необходимости лечения активными диуретиками. Именно в качестве надежного «партнера» тиазидных диуретиков (ТД), а также петлевых диуретиков (ПД) следует

рассматривать назначение спиронолактона. В период достижения компенсации (особенно у пациентов с ХСН III–IV функционального класса, ФК) применение спиронолактона абсолютно необходимо. И можно не бояться сочетания его высоких доз с ИАПФ или АА, если параллельно правильно используются активные диуретики и достигается положительный диурез.

В исследовании RALES было показано, что назначение в среднем 12,5–50 мг спиронолактона в дополнение к ИАПФ и БАБ позволяло достоверно снизить риск смерти на 27%, причем как внезапной, так и связанной с обострением декомпенсации ХСН. На сегодня именно сочетание трех нейрогормональных модуляторов ИАПФ, БАБ и АА является наиболее рациональной схемой лечения больных тяжелой ХСН. Несмотря на необходимость контроля их использования, АА по праву занимают место в списке шести основных групп препаратов, применяемых для лечения ХСН. По результатам исследований EPHEUS и RALES, различий в выраженности эффектов АА у больных ХСН разного пола не выявлено (уровень доказательств С).

Спиронолактон метаболизируется в печени, а значит, относится к препаратам, биотрансформация которых меняется у пациентов с патологией печени на фоне ХСН. Относительно лекарственного взаимодействия следует учитывать следующее: спиронолактон потенцирует действие ТД и ПД, при совместном назначении с нимодипином может вызывать опасное снижение артериального давления, уменьшает эффект антикоагулянтов непрямого действия (производные кумарина), увеличивает время полувыведения дигоксина (возможное усиление интоксикации дигоксином), усиливает метаболизм АСК в печени. При применении спиронолактона отмечены единичные случаи развития лекарственного гепатита.

При декомпенсированном ЦП и у пациентов пожилого возраста препарат следует назначать с осторожностью. На фоне применения спиронолактона не следует использовать препараты, содержащие калий, а также другие диуретические средства, вызывающие задержку калия в организме. При одновременном применении с кандесартаном, лосартаном, эпросартаном риск развития гиперкалиемии. При использовании спиронолактона в комбинации с другими диуретическими или антигипертензивными средствами дозу последних рекомендуется уменьшить.

Важно учитывать, что при одновременном применении с антигипертензивными препаратами потенцируется гипотензивное действие спиронолактона. При одновременном применении с ИАПФ возможно развитие гиперкалиемии (в большей степени касается пациентов с нарушениями функции почек), так как ИАПФ уменьшает содержание альдостерона, что приводит к задержке калия в организме на фоне ограничения выведения калия. При комбинированном использовании

уменьшается гипотропротромбинемический эффект пероральных антикоагулянтов. При одновременном применении с дигоксином возможно как усиление, так и уменьшение эффектов дигоксина. При одновременном использовании спиронолактона ингибирует экскрецию дигоксина почками и, вероятно, уменьшает его объем распределения. Это может вызывать повышенные концентрации дигоксина в плазме крови, вследствие чего может возникнуть необходимость уменьшения как насыщающей, так и поддерживающей дозы последнего.

Диуретики

Рекомендации украинских и европейских экспертов характеризуют диуретики как один из базисных классов препаратов в лечении ХСН. Основным показанием для их назначения является наличие признаков задержки жидкости в организме (или угрозы такой задержки).

При использовании диуретической терапии у больных с отечным синдромом на фоне ХСН при патологии печени (чаще фиброзе или ЦП) имеются свои особенности. В начале лечения назначаются минимально-эффективные дозы диуретиков, затем их дозировка титруется с постепенным повышением дозы до достижения желаемого эффекта, а при недостаточном диуретическом эффекте целесообразно добавление диуретиков другой группы. Важно помнить, что при заболеваниях печени, независимо от этиологии, крайне нежелательно быстрое прекращение длительной диуретической терапии ввиду риска развития синдрома «рикошета». Необходимы контроль уровней диуреза, массы тела, АД, ЧСС, электролитов крови, в ряде случаев – уровней гормонов (ангиотензина II, альдостерона, вазопрессина).

Тактика использования диуретиков у больных с начальными вариантами формирования асцита и умеренного асцита заключается в небольшом снижении уровней диуреза, натрийуреза, концентрации натрия в моче. Диуретиками выбора в такой ситуации являются спиронолактон (вследствие вторичного гиперальдостеронизма) в дозах 50–200 мг/сут, при необходимости добавляются небольшие дозы ТД (гидрохлортиазид) или ПД (фуросемид, торасемид). Следует отметить, что применение торасемида (как являющегося ПД, так и обладающего свойствами АА) в этом случае может быть более предпочтительным по сравнению с фуросемидом (который не обладает эффектами на рецепторы альдостерона).

При использовании ТД наблюдается ряд клинически значимых взаимодействий с другими ЛС. В частности, отмечена способность нестероидных противовоспалительных средств снижать терапевтическую эффективность тиазидов путем задержки натрия в организме. ТД могут увеличивать содержание липидов в плазме крови, особенно общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности

(примерно на 5–7% в первый год терапии). Это существенно сужает круг использования ТД в лечении ХСН на фоне патологии печени; в этом случае применение хлорталидона является более оправданным.

На сегодняшний день торасемид – самый эффективный и безопасный ПД, использующийся в терапии ХСН, качественно влияющий на прогноз заболевания. Согласно Американской коллегии кардиологов/Американской ассоциации сердца (ACC/АНА) он является диуретическим препаратом первого выбора в лечении больных ХСН. По фармакокинетическим свойствам он превосходит фуросемид, обладает лучшей и предсказуемой всасываемостью по сравнению с фуросемидом. Причем его биодоступность не зависит от приема пищи и почти вдвое выше, чем у фуросемида. Биодоступность торасемида составляет 79–91%, что значительно выше биодоступности фуросемида (53%). Метаболизм в печени составляет 80%. В дозах 2,5–5,0 мг торасемид не оказывает существенного влияния на показатели углеводного и липидного обмена, а также электролитный баланс, что дает возможность его назначения у больных ХСН на фоне патологии печени, которые требуют мониторинга обменных нарушений.

Сердечные гликозиды

Препараты этой группы не улучшают прогноза пациентов с ХСН и не замедляют прогрессирования болезни, но улучшают клиническую симптоматику, качество жизни и снижают потребность в госпитализации из-за обострения декомпенсации (класс I, уровень доказательств А).

Основным препаратом из группы сердечных гликозидов для лечения ХСН является дигоксин. Это лекарственное средство экскретируется в неизменном виде почками и желчью. Несколько клинических исследований показали повышение уровня дигоксина в плазме на 50–300%, связанное с сопутствующим назначением ингибиторов гликопротеина Р. Среди таких препаратов – часто используемые в кардиологии амиодарон, верапамил и хинидин. Лекарственные взаимодействия могут быть следствием угнетения опосредованного гликопротеином Р выведения дигоксина через ЖКТ и/или системного элиминации через почки/с желчью. При одновременном применении дигоксина с ТД и ПД, глюкокортикоидами уменьшается содержание калия в плазме крови, повышается чувствительность к дигоксину и усиливается риск развития гликозидной интоксикации. При одновременном применении дигоксина с хинидином, пропранололом, амиодароном, верапамилом замедляется выведение дигоксина из организма и повышается его концентрация в плазме крови. Результатом накопления дигоксина в организме могут быть симптомы дижиталисной интоксикации. У пациентов с изменениями в печени при ХСН дигоксин должен применяться в малых дозах: до 250 мкг/сут (для больных с массой тела более 85 кг до 375 мкг/сут), а для пожилых пациентов суточная доза должна быть снижена до 62,5–125 мкг (1/4–1/2 таблетки).

Эфиры омега-3 ПНЖК

В европейской популяции величина индекса омега-3 ПНЖК колеблется в диапазоне 3–4%, что в три раза меньше, чем в Японии. Но и риск внезапной смерти среди практически здоровых

лиц в Европе на порядок выше, чем у японцев. Поэтому попытка повышения этого индекса путем приема эфиров омега-3 ПНЖК внутри теоретически может приводить к снижению риска внезапной смерти. В экспериментальных исследованиях были определены множественные механизмы антиаритмического действия омега-3 ПНЖК. Причем эти положительные эффекты характерны только для омега-3 ПНЖК, в то время как омега-6 ПНЖК и полиненасыщенные жирные кислоты обладают негативным, в том числе проаритмическим эффектом. Разные жирные кислоты конкурируют за попадание в мембрану клеток, и суммарный эффект препаратов на основе рыбьего жира, как правило, неспецифический. Поэтому применение смеси разных типов жирных кислот (рыбные блюда, рыбий жир, биодобавки) обладает непредсказуемым действием. Препараты омега-3 ПНЖК необходимо с осторожностью применять при выраженных нарушениях функции печени, совместно с фибратами и пероральными антикоагулянтами. При эндогенной гипертриглицеридемии омега-3 ПНЖК используются в качестве дополнения к диете при ее недостаточной эффективности: тип IV (в качестве монотерапии); типы IIb/III (в комбинации со статинами – в случае, когда концентрация триглицеридов остается высокой).

Статины

Набирающие все большую популярность статины характеризуются низкими и очень низкими показателями биодоступности (менее 10% – atorvastatin и simvastatin, 10-30% – atorvastatin и fluvastatin). Описано 10-20-кратное повышение концентрации в крови atorvastatina и simvastatina вследствие лекарственного взаимодействия препаратов с ингибиторами СYP3A4. Уровень atorvastatina, обладающего более высокой биодоступностью, повышается в меньшей степени – в 2-4 раза. В отличие от указанных препаратов pravastatin минимально метаболизируется СYP3A4, серьезные лекарственные взаимодействия с его участием маловероятны. Fluvastatin метаболизируется СYP2C9 и также может быть альтернативой у пациентов, получающих ингибиторы СYP3A4.

До 2007 г. вопрос об эффективности применения статинов в лечении ХСН оставался открытым. Результаты ретроспективных анализов, когортных исследований и протоколов по принципу «случай-контроль» демонстрировали, что статины могут как снижать риск развития ХСН, так и улучшать прогноз пациентов с уже развившейся декомпенсацией.

В клинической практике у больных с ишемической этиологией ХСН рекомендуется применение розувастатина. В первые три месяца лечения статинами больных ХСН и заболеваниями печени требуется регулярный контроль уровней печеночных трансаминаз, а также креатинфосфокиназы (КФК). При повышении уровней аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы более чем в 3 раза от исходных или КФК в 10 раз выше нормы, а также при появлении мышечных болей лечение статинами необходимо прекратить до выяснения причины, ее вызвавшей. У больных с ХСН IIb-III стадии, особенно при развитии кардиального ЦП, уровень ХС может снижаться, что является одним из предикторов неблагоприятного прогноза. В этих

случаях (при уровне общего ХС менее 3,2 ммоль/л) от назначения статинов необходимо воздержаться.

Антикоагулянты

Доказано, что для предотвращения тромбозов и эмболий у пациентов с ХСН, находящихся на постельном режиме, эффективным может быть лечение низкомолекулярными гепаринами (эноксапарином) по 40 мг/сут в течение двух недель. При этом риск тромбозов и эмболий снижается на 60% в течение 4-месячного наблюдения. Аналогичные сведения имеются и для дальтепарина, хотя процент снижения осложнений значительно ниже.

Метаболизм дальтепарина, эноксапарина натрия происходит в печени путем десульфатации и/или деполимеризации с образованием разновидностей гепарина низкой молекулярной массы с существенно более низким биологическим потенциалом. Поэтому необходима оценка соотношения «эффективность/безопасность» для лечения пациентов с печеночной патологией на фоне ХСН либо при сопутствующих заболеваниях печени.

Для лечения больных с фибрилляцией предсердий и повышенным риском развития тромбозов оральные непрямые антикоагулянты (аценокумарол, варфарин) обязательны. Из всех лекарственных взаимодействий с участием СYP2C9 наибольшее клиническое значение имеет изменение метаболизма оральные антикоагулянта варфарина, применяемого для профилактики системных и легочных эмболий. В среднем суточная доза препарата составляет около 5 мг, однако ситуация осложняется тем, что варфарин относится к препаратам с узким терапевтическим интервалом. Это значит, что небольшое увеличение его дозы приводит к значительному увеличению эффекта.

Непрямые антикоагулянты при ХСН не могут быть заменены антитромботическими средствами (АСК, клопидогрелем или их комбинацией), так как эффективность лечения достоверно снижается, а по риску осложнений (кровотечений) комбинация АСК с клопидогрелем не отличается от варфарина (уровень доказательств А).

! Варфарин с осторожностью должен быть рекомендован пациентам даже с минимальным проявлением нарушения белковосинтетической функции печени, что является непосредственным спутником ХСН, так как снижение его метаболизма в печени и уменьшение синтеза факторов свертывания крови могут привести к чрезмерному эффекту варфарина, увеличивая риск кровотечения. Подобный механизм наблюдается и у больных с декомпенсированной ХСН на фоне снижения скорости печеночного кровотока и увеличения фиброза печени.

Блокаторы медленных кальцевых каналов

Общее свойство БМКК – липофильность, объясняющая их хорошую всасываемость (90-100%) в ЖКТ, и единственный путь их элиминации из организма – метаболизм в печени. В печени БМКК полностью метаболизируются до неактивных метаболитов, которые выводятся через почки и ЖКТ. Этими общими фармакокинетическими свойствами БМКК объясняется замедление их выведения из организма с возрастом и при заболеваниях печени.

Поэтому лицам с ХСН старше 60-65 лет и больным ЦП разовую дозу или кратность приема БМКК рекомендуется уменьшать.

Описано немало случаев серьезных нежелательных лекарственных взаимодействий с участием дигидропиридинов, обладающих низкой биодоступностью (феллодипин, нифедипин). Относительно безопасной альтернативой у пациентов ХСН с заболеваниями печени, которым показана комбинация ЛС с назначением ингибиторов СYP3A4, может служить амлодипин, обладающий высокой биодоступностью при приеме внутрь.

Антиаритмические средства

Препаратом выбора у больных с умеренно выраженной ХСН (I-II ФК) является амиодарон. У пациентов с выраженной ХСН (III-IV ФК) применение амиодарона ассоциируется с достоверным ухудшением прогноза, поэтому его использование в этих случаях противопоказано (уровень доказательств А). Метаболизм амиодарона протекает преимущественно в печени. Основным метаболитом является дезэтиламиодарон, который фармакологически активен и может усиливать антиаритмический эффект основного соединения. Основной путь выведения препарата – экскреция с желчью и выведение с калом. Учитывая это, больным с патологией печени при ХСН амиодарон следует использовать в малых дозах и всегда взвешивать соотношение «польза/риск». Иногда в клинической практике пренебрегают этими особенностями назначения препарата, в таком случае приходится наблюдать развитие холестагического повреждения печени, развитие микро- и макроциркуляторного стеатоза печени (15-55% случаев) и нередко ЦП с возможным летальным исходом.

Как заподозрить и предотвратить проявления гепатотоксичности у пациента с ХСН?

При курации больного с заболеванием печени и ХСН даже незначительные симптомы, такие как тошнота, анорексия, недомогание, усталость и дискомфорт в правом квадранте живота, а также зуд и желтуха, должны навести на мысль о возможной гепатотоксичности. Пациенту необходимо исследовать уровень печеночных ферментов; уточнить время начала приема, дозу и длительность приема ЛС; прекратить прием препарата(ов), которые возможно являются причиной гепатотоксичности, особенно в случае возникновения симптомов или отклонений в функциональных тестах (например, повышение уровня билирубина или увеличение протромбинового времени). Подтверждением предполагаемой гепатотоксичности может служить повышение уровня трансаминаз (3 верхние границы нормы или выше), билирубина и щелочной фосфатазы (ЩФ). Повышение уровней трансаминаз будет являться свидетельством печеночноклеточной недостаточности, ЩФ – подтверждением билиарной обструкции, билирубина – свидетельством нарушенной экскреторной функции печени. Существенное повышение уровня трансаминаз (в 8-10 раз и выше) требует контроля всех параметров гемостаза. В случае возникновения желтухи, как проявления лекарственной гепатотоксичности, следует немедленно проконсультироваться со специалистом гепатологом.

Для предупреждения нежелательных взаимодействий ЛС при курации пациента с ХСН и заболеваниями печени необходимо:

- тщательно собирать анамнез заболевания с обязательным уточнением принимаемых больным ЛС, их химического строения, фармакокинетики, возможности их приема пациентом в прошлом;
- оценить имеющиеся клинико-лабораторные синдромы для снижения риска возникновения ЛПП, связанного с приемом ЛС;
- исключить любые возможные причины повреждения печени, не связанные с собственно проявлениями ХСН (обследование больного на вирусные гепатиты, аутоиммунный гепатит, механическую желтуху, первичный склерозирующий холангит, гранулематозы и т.п.);
- оценить факторы риска лекарственных взаимодействий: фармакогенетический профиль (если возможно), терапевтическую широту ЛС, пути выведения, биодоступность и возраст пациента;
- определить длительность и дозы принимаемых лекарственных препаратов;
- оценить уже существующую печеночную патологию при ХСН для адекватного выбора препаратов, обладающих «непеченочным» путем метаболизма.

В том случае если у пациента ХСН и заболеванием печени удалось подтвердить связь гепатотоксичности с ЛС, необходимо отменить последний и применить препараты, снижающие уровень токсической нагрузки и влияющие на механизмы гепатопротекции. Целесообразно назначение донаторов метильной группы и других групп, механизм гепатопротекторного действия которых обусловлен участием в реакциях трансметилирования (что способствует биосинтезу фосфолипидов, которые являются основными строительными блоками клеточной мембраны); образованием глутатиона – основного клеточного антиоксиданта, обезвреживающего воздействие ряда экзо- и эндооксинов. Важным является также поддержание на достаточном уровне концентрации глутатиона, имеющего отношение к защите печеночной клетки от токсического повреждения свободными радикалами и детоксикации ряда метаболитов.

Прогрессирующее накопление в печени соединительной ткани у больных ХСН рекомендуется контролировать применением препаратов, позволяющих предупредить дальнейшее повреждение гепатоцитов, развитие и прогрессирование фиброза, способствующих сохранению белковосинтетической и других функций печени.

К сожалению, несмотря на многочисленные попытки разработать систематизированный подход к выбору тех или иных лекарственных препаратов с учетом их фармакокинетики и фармакодинамики у пациентов с сочетанной патологией, продолжает расти число лекарственных-индуцированных повреждений печени, которые вызваны не только реакциями иммунной гепатотоксичности, но и недостаточной оценкой лекарственных взаимодействий и рисков возможных побочных эффектов. В этой связи еще большую актуальность приобретает индивидуальный подход в каждом конкретном случае, особенно при сочетании нескольких нозологических форм у одного больного, что является отличительной особенностью пациента XXI века.

Список литературы находится в редакции. 