

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-166-6-70-79

Особенности терапии больных хронической сердечной недостаточностью в сочетании с алкогольной болезнью печени

Евдокимова А. Г.¹, Жуколенко Л. В.¹, Евдокимов В. В.¹, Томова А. В.², Голикова А. А.¹, Стрюк Р. И.¹¹ ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия² ООО «Сеть Семейных Медицинских Центров», Москва, Россия

Features of the treatment of patients with chronic heart failure in combination with alcoholic liver disease

A. G. Evdokimova, L. V. Zhukolenko, V. V. Evdokimov, A. V. Tomova, A. A. Golikova, R. I. Stryuk

Moscow state university of medicine and dentistry named after A. I. Evdokimov, Moscow, Russia

Для цитирования: Евдокимова А. Г., Жуколенко Л. В., Евдокимов В. В., Томова А. В., Голикова А. А., Стрюк Р. И. Особенности терапии больных хронической сердечной недостаточностью в сочетании с алкогольной болезнью печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;166(6): 70–79. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-166-6-70-79

For citation: Evdokimova A. G., Zhukolenko L. V., Evdokimov V. V., Tomova A. V., Golikova A. A., Stryuk R. I. Features of the treatment of patients with chronic heart failure in combination with alcoholic liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;166(6): 70–79. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-166-6-70-79

✉ *Corresponding author:***Евдокимова****Анна Григорьевна**

Anna G. Evdokimova

aevdokimova@rambler.ru

Евдокимова Анна Григорьевна, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней стоматологического факультета, Заслуженный врач РФ; *SPIN-код: 5133–3771, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3310-0959>*

Жуколенко Людмила Витальевна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета

Евдокимов Владимир Вячеславович, к.м.н., профессор кафедры клинической функциональной диагностики лечебного факультета; *SPIN-код: 1202–1991, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9281-579X>*

Томова Алена Викторовна, к.м.н., врач-гастроэнтеролог

Голикова Анна Алексеевна, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней стоматологического факультета

Стрюк Раиса Ивановна, д.м.н., профессор. Зав. кафедрой внутренних болезней стоматологического факультета

Anna G. Evdokimova, Doc. of Med. Sci., professor of the Department of internal disease; *SPIN-код: 5133-3771, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3310-0959>*

Ludmila V. Zhukolenko, Cand. of Med. Sci., Associate professor of the Department of hospital therapy #2

Raisa I. Stryuk, Doc. of Med. Sci., professor, Head of the Department of internal disease

Резюме

В статье представлен краткий литературный обзор по проблеме коморбидной патологии, а именно хронической сердечной недостаточности (ХСН) на фоне ишемической болезни сердца (ИБС) в сочетании с алкогольной болезнью печени (АБП). Рассмотрены вопросы эпидемиологии, взаимосвязь патогенетических механизмов в развитии и прогрессировании ХСН и АБП. Обсуждаются вопросы оптимизации лечения ХСН и АБП в свете современных рекомендаций и доказательной базы. Особый интерес представляет диагностика такого осложнения как печеночная энцефалопатия (ПЭ), возможность ее обратимости на фоне проводимой терапии с включением L-орнитина-L-аспартата. Приводится клинический случай больного, страдающего ХСН на фоне постинфарктного кардиосклероза в сочетании с токсическим гепатитом.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, алкогольная болезнь печени, острый токсический гепатит, карведилол, L-орнитин-L-аспаратат.

Summary

The article provides a brief literature review on the problem of comorbid pathology, namely, chronic heart failure (CHF) in patients with coronary heart disease (CHD) in combination with alcoholic liver disease (ALD). The issues of epidemiology, the relationship of pathogenetic mechanisms in the development and progression of CHF and ALD are considered. The issues of optimizing the treatment of CHF and ALD are discussed in the light of current recommendations and evidence base. Of particular interest is the diagnosis of such a complication as hepatic encephalopathy (PE), the possibility of its reversibility during therapy with the inclusion of L-ornithine-L-aspartate. A clinical case of a patient suffering from heart failure due to post-infarction cardiosclerosis in combination with toxic hepatitis is given.

Keywords: chronic heart failure, coronary heart disease, alcoholic liver disease, acute toxic hepatitis, carvedilol, L-ornithine-L-aspartate.

Резюме

За последние десятилетия отмечается стремительный рост заболеваемости хронической сердечной недостаточностью (ХСН), и, по мнению эпидемиологов, она станет главной причиной смертности в XXI веке. В России частота встречаемости ХСН составляет 5,5%, что значительно превышает показатели в Европейской популяции (0,5–2%). Однолетняя смертность больных с ХСН достигает 26–29%, т.е. за один год в России умирает от 880 до 986 тысяч больных СН. Хорошо известна значимость симпато-адреналовой (САС), ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и нейроэндокринных систем, избыточно активирующихся у больных с ХСН в качестве компенсаторных механизмов и играющих в последующем негативную роль при прогрессировании заболевания, что обосновывает патогенетическое применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или антагонистов рецептора АТ-II и бета-адреноблокаторов (БАБ). Согласно международным клиническим исследованиям в последние годы имеются достоверные, хотя и незначительные, успехи в снижении смертности больных с ХСН в основном благодаря применению указанных препаратов [1].

Однако внутри определенных популяционных групп ХСН выявляются специфические для нашей страны особенности.

Установлено, что злоупотребление алкоголем способствует развитию ишемической болезни сердца и артериальной гипертонии (АГ), которые являются основными заболеваниями, ведущими в 80% случаев к развитию ХСН в Европе, а также в России. В исследованиях ЭПОХА-ХСН и ЭПОХА-О-ХСН была доказана негативная роль алкоголя в прогрессировании ХСН. Согласно международным рекомендациям допустимой нормой алкоголя является 30 мл чистого этанола в сутки. В России 47,9% больных потребляют более 50 мл/сутки этанола, при этом лица с ХСН злоупотребляют еще больше – 63,9%, а среди пациентов с ХСН III–IV ФК – 66,5% [2]. Злоупотребление алкоголем и его суррогатами оказывает отрицательное влияние на все

органы, однако, печень наиболее подвержена его действию, поскольку именно в печени происходит окисление этанола. При недостатке алкогольдегидрогеназы образующийся ацетальдегид приводит к повреждению печени, способствует активации коллагенообразующих непаренхиматозных клеток, индуцирует печеночный фиброз и развитие АБП, которая проявляется тремя основными формами – стеатозом, гепатитом, циррозом [3,4]. Кроме того, ацетальдегид соединяется в крови с катехоламинами, способствует образованию морфиноподобных веществ, приводящих к физической и психической зависимости от алкоголя [5].

Токсическое действие ацетальдегида выражается в следующих патологических эффектах:

- усиление перекисного окисления липидов;
- нарушение электронно-транспортной цепи в митохондриях;
- подавление репарации ДНК;
- нарушение функции микротрубочек;
- образование комплексов с белками;
- стимуляция продукции активных форм кислорода;
- индукция иммунологических реакций;
- стимуляция синтеза коллагена.

Прямая гепатотоксичность алкоголя и в большей степени его метаболитов является лишь звеном в цепи сложных патогенетических нарушений, реализующихся при АБП. Так, у больных с АБП выявляется повышенная концентрация сыровоточных провоспалительных цитокинов – интерлейкинов (ИЛ-1,2,6,) туморонекротизирующего фактора (TNF α), которые способствуют развитию полиорганной недостаточности, в первую очередь поражению сердечно-сосудистой системы. А на стадии цирроза печени мощным стимулятором указанных цитокинов является бактериальный эндотоксин, проникающий в системную циркуляцию вследствие повышенной проницаемости кишечной стенки.

Диагностика АБП

Диагноз АБП основывается на данных анамнеза, выявлении характерных признаков злоупотребления алкоголем, лабораторных исследованиях и исключении других возможных причин поражения печени [4]. При сборе анамнеза важно установить не только сам факт употребления, но и длительность, а также количество принимаемого алкоголя. Однако большинство пациентов, особенно женщины, стараются скрыть либо факт употребления алкоголя, либо зависимость от алкоголя, что приводит к ошибкам в диагнозах. В этой ситуации имеет значение опрос близких родственников, а также использование специальных тестов, самым распространенным из которых является опросник CAGE, включающий следующие вопросы:

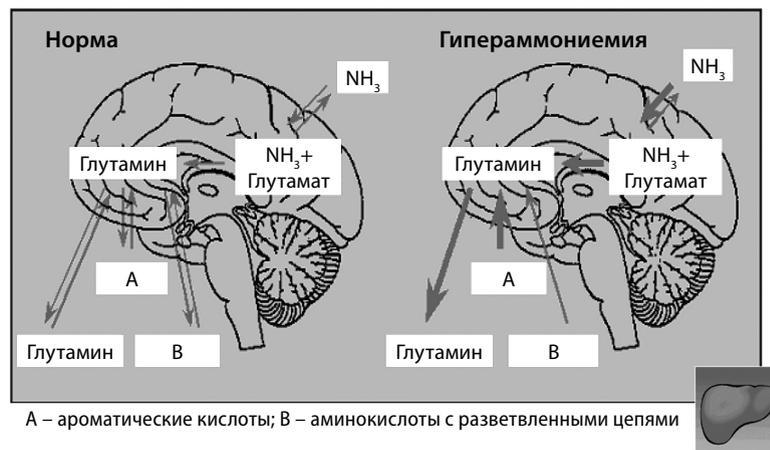
1. Испытывали ли Вы потребность выпить «до отключения»?
2. Возникает ли у Вас раздражение в ответ на намеки, касающиеся употребления алкоголя?
3. Появляется ли у Вас чувство вины за избыточное употребление алкоголя?
4. Употребляете ли Вы алкоголь для устранения похмелья?

Двух положительных ответов достаточно для установления вероятного диагноза алкоголизма. По разным данным чувствительность и специфичность теста составляет около 88% и 83% соответственно.

При осмотре больного можно выявить следующие признаки злоупотребления алкоголем, так

Рисунок 1.
Влияние аммиака на развитие ПЭ.

Патогенез ПЭ: аммиак как нейротоксин



называемый алкогольный орнамент (LeGo P.M. в модификации Жаркова О. Б., Огурцова П. П., Моисеева В. С.):

- ожирение или дефицит массы тела;
- транзиторная артериальная гипертензия;
- тремор;
- полинейропатия;
- мышечная атрофия;
- гипергидроз кожи лица, ладоней;
- гинекомастия;
- увеличение околоушных желез;
- контрактура Дюпюитрена;
- венозное полнокровие конъюнктивы;
- гиперемия лица с расширением сети подкожных капилляров (симптом «банкноты»);
- гепатомегалия;
- телеангиоэктазии;
- пальмарная эритема;
- следы травм, ожогов, костных переломов, обморожений;
- поведенческие реакции.

Среди лабораторных показателей отмечают преобладание активности аспарагиновой (АСТ) над аланиновой (АЛТ) трансферазой (АСТ/АЛТ>2), высокую активность гамма-глутамилтрансферазы (ГГТП), наблюдающейся в 90% случаев, макроцитоз эритроцитов, повышение уровня иммуноглобулина А, безуглеводного трансферрина в сыворотке крови.

При морфологическом исследовании при АБП выявляют преимущественно крупнокапельную жировую дистрофию гепатоцитов, инфильтрацию ткани печени полиморфноядерными лейкоцитами, перивентрикулярный фиброз, алкогольный гиалин в цитоплазме гепатоцитов (тельца Мэллори).

Печеночная энцефалопатия

Печеночная энцефалопатия (ПЭ) – это патологическое изменение функций головного мозга не воспалительного генеза, вызванное различными факторами и проявляющееся разнообразными нервно-психическими нарушениями. ПЭ является наиболее частым осложнением АБП, приводит к ухудшению качества жизни больных, отрицательно влияет на интеллектуальную деятельность, психику, ритм сна и бодрствования, профессиональные навыки. ПЭ является результатом метаболических нарушений и поэтому является потенциально обратимой [6–9].

Патогенез ПЭ

Патогенез ПЭ сложен и, несмотря на интенсивные исследования в этой области, до конца не изучен. Ключевым звеном является неспособность печени удалять токсичные, в основном азотсодержащие, вещества из сосудистого русла.

ПЭ при хронических болезнях печени по своему патогенезу носит характер портосистемной и проявляется в следующих формах:

- субклиническая (латентная);
- острая;
- острая рецидивирующая;
- хроническая персистирующая;
- хроническая рецидивирующая.

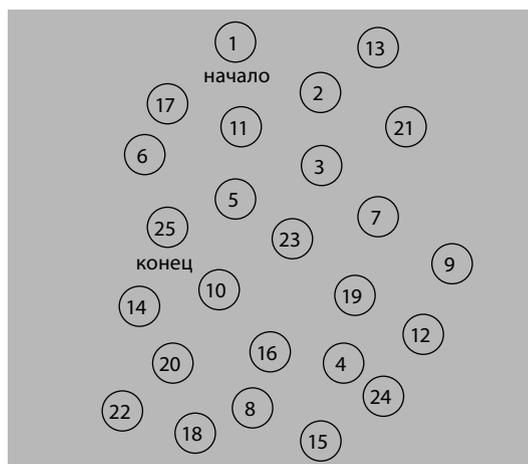
Рецидивирующая форма ПЭ является причиной частых госпитализаций больных, а не скорректированное состояние может стать причиной гибели больного.

В настоящее время рассматриваются три теории развития ПЭ:

1. токсическая (аммиакогенная);
2. ложных нейротрансмиттеров;

Тест на цифровую последовательность

Рисунок 2.



3. нарушения обмена гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК).

Аммиакогенная теория на сегодняшний день является наиболее доказанной. В здоровом организме образование аммиака и его элиминация находятся в равновесии. Аммиак образуется при расщеплении белков, аминокислот, пуринов, пиримидинов. Около 50% аммиака, поступающего из кишечника, синтезируется бактериями, другая половина - из пищи и глутамина. В норме аммиак обезвреживается путем синтеза мочевины и глутамина. При хронических диффузных заболеваниях печени элиминация аммиака угнетается, что приводит к гипераммониемии, которая оказывает прямое действие на мембраны нейронов или на постсинаптическое торможение и опосредованно нарушает функцию нейрона в результате влияния на глутаматэргическую систему. Нарушение детоксикации аммиака в организме вызывает отек нейроглии и дисфункцию астроцитов.

Наряду с аммиаком токсическое воздействие на нервную систему оказывают и другие эндогенные

субстанции – меркаптаны, производные метионина, коротко- и средне-цепочечные жирные кислоты, фенолы.

При избытке аммиака запасы важного возбуждающего медиатора-глутамата истощаются, при этом накапливается глутамин (рис. 2).

Кроме того, нарушается метаболизм ароматической кислоты – триптофана, который является предшественником серотонина – нейромедиатора, регулирующего уровень возбуждения коры головного мозга, состояние сознания и цикла сон-бодрствование, т.е. нарушение метаболизма серотонина- важный фактор в патогенезе ПЭ. Другой фактор-подавление передачи импульсов в катехоламиновых и допаминовых синапсах головного мозга аминами, так называемыми ложными нейротрансмитерами (b-фенилэтиламином, тирамин, октопамин), которые могут замещать истинные нейромедиаторы. И третий фактор, у больных ПЭ имеются эндогенные бензодиазипины, которые, взаимодействуя с ГАМК – бензодиазипиновым рецепторным комплексом, также вызывают торможение.

Клиническая картина ПЭ

В связи с поражением всех отделов головного мозга при ПЭ клиническая картина представляет собой комплекс пяти основных симптомов:

1. нарушение психического состояния;
2. нервно-мышечные расстройства (астериксис);
3. нарушение электроэнцефалограммы;
4. гипераммониемия;
5. печеночный запах и гипервентиляция.

Следует отметить, что расстройства психики и нервно-мышечная патология представляют собой обратимые изменения при хронических заболеваниях печени и с порто-системным шунтированием. Клинические симптомы дополняются изменениями на ЭЭГ, и что особенно важно – повышение концентрации аммония в крови.

Печеночный запах и гипервентиляция не являются обязательными признаками ПЭ. Так, печеночный запах может быть обусловлен присутствием в выдыхаемом воздухе меркаптанов – летучих веществ, образующихся в кале бактериями, и при поражении печени выделяются легкими. Что касается гипервентиляции, то необходимо исследование газов крови для исключения метаболического ацидоза и др. причин.

Ранние признаки ПЭ могут быть настолько незначительными, что не замечаются ни больным, ни родственниками, ни врачом. Латентная форма ПЭ выявляется только при психометрических тестах (рис. 2, таб.№ 1)

Диагностика латентной ПЭ встречается у 30–70% больных с компенсированным цир-

Таблица 1.
Классификация ПЭ по степени тяжести.

Степень ПЭ	Степени тяжести ПЭ		
	Сознание / интеллект	Поведение	Нейромышечные симптомы
Латентная	Без значимых клинических проявлений, но имеются отклонения в психометрических тестах (ТСЧ до 30 сек.)		
I	Снижение концентрации и времени реакции, нарушения сна, сомноленция (нарушение vigильности) (ТСЧ до 50 сек.)	Личностные изменения, эйфория или беспокойство	Нарушение тонких двигательных функций, редкий (1–2 за 30 сек.) хлопающий тремор
II	Заторможенность, сонливость (апатия) (ТСЧ до 80 сек.)	Значительные изменения личности	Астериксис, смазанная речь, нерегулярный тремор (3–4 за 30 сек.)
III	Дезориентация, сомноленция, ступор (ТСЧ до 120 сек.)	Странности в поведении, паранойя	Гипо- и гиперрефлексия, астериксис, спастичность
IV	Кома (неспособность закончить ТСЧ)	Отсутствует	Арефлексия, низкий тонус, постоянный тремор

розом печени (Чайлд-Пью, класс А) и имеет большое клиническое значение (рис. 3). Эти пациенты считаются неспособными управлять транспортом, могут причинить вред, работая по специальности, требующей концентрации внимания и четкости движения (диспетчеры, работа с движущимися механизмами, интеллектуальный труд и т.д.).

Наиболее характерный неврологический признак при ПЭ- астериксис («хлопающий» тремор), который связан с нарушением поступления афферентных импульсов от опорно-двигательного аппарата в ретикулярную формацию ствола головного мозга, что не способствует удержанию

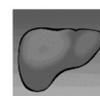
позы. Астериксис демонстрируют следующим образом. Больной вытягивает руки с расставленными пальцами или при максимальном разгибании кистей рук с фиксированными предплечьями. При этом наблюдаются быстрые сгибательно-разгибательные движения в пястно-фаланговых и лучезапястных суставах с латеральными движениями пальцев. Порой гиперкинез бывает более генерализованный, охватывает всю руку, челюсть, язык, веки, появляется атаксия при ходьбе. Тремор бывает обычно двусторонним, но не синхронным. При IV стадии (кома) тремор исчезает. Клиническая классификация ПЭ по степени тяжести представлена в табл. № 1.

Лечение ПЭ

Тактика лечения ПЭ состоит в устранении действия разрешающих факторов, проведении мероприятий по уменьшению образования аммиака в кишечнике:

1. низкобелковая диета (в течение 1–2 дней до 10–20г в сутки, затем увеличивая на 10г в сутки каждый день),

Рисунок 3.
Стадии печеночной энцефалопатии



Орнитин-аспартат: обезвреживание аммиака в печени

Рисунок 4.
Этапы обезвреживания
аммиака при применении
орнитин-аспартата



- антибиотики широкого спектра действия, подавляющие кишечную флору, продуцирующую уреазу, аминокислотную оксидазу, дезаминазы аминокислот и ферменты, превращающие метионин в токсичные меркаптаны (неомицин 4–6 г/с, 5–7 дн., амоксициллин 2г/с, ампициллин 2–4 г/с, метронидазол 0,8г/с-7–8 дн. (с учетом дозозависимого токсического действия на ЦНС), рифаксимин.
- Лактулоза- применение которой понижает рН каловых масс, что приводит к подавлению роста амониогенных микроорганизмов.

При назначении лактулозы необходимо избегать развитие диареи, в связи с этим доза препарата подбирается индивидуально от 10 до 30 мл 2–3 раза в день. Побочные эффекты при приеме лактулозы: метеоризм, диарея, боли в кишечнике.

- Слабительные и очистительные клизмы (с лактулозой, добавлением 0,25–1% уксусной кислоты для большего связывания аммиака). Противопоказаны щелочные клизмы, т.к. могут вызвать переход аммония из просвета кишечника в более кислую кровь), клизмы с сульфатом магния (из-за опасности развития гипермагниемии).
- Орнитин-аспартат (5 г гранулята растворяют в 200мл воды и принимают 2–3 раза в день, при тяжелых состояниях – внутривенно 10–40г в 500 мл раствора). Препарат состоит из двух аминокислот L-орнитина и L-аспартата, контролирует гипераммониемию за счет связывания с аммонием и стимулирует эндогенную детоксикацию аммиака. Терапия L-орнитина-L-аспартатом способна коррегировать до 60–80% гипераммониемии. Препарат активизирует ферменты: карбамилфосфатазу и орнитинкарбамилтрансферазу, участвует

в синтезе мочевины, стимулирует дезинтоксикационную функцию печени с обезвреживанием нейротоксинов и регулирует метаболизм в гепатоцитах, что приводит к исчезновению ПЭ и регрессу порто-кавальных анастомозов (рис. 4). Одно из важных свойств препарата связано с ингибированием катаболизма белка в мышцах, т.к. орнитин-аспартат стимулирует синтез протеина в мышечных тканях и замедляет мышечную дистрофию, нормализует соотношение содержания аминокислот крови и оказывает антиоксидантный эффект. Установлено, что орнитин, через стимуляцию аргинина повышает образование оксида азота (NO), который способствует: снижению портальной гипертензии, повышает карди-васкулярные эффекты, улучшает микроциркуляцию, обладает антиатерогенным и противовоспалительным действием. Следует отметить, что клинические исследования и многолетний опыт лечения печеночных заболеваний показали, что орнитин-аспартат достаточно хорошо переносится больными. Иногда при быстром внутривенном введении наблюдается тошнота, рвота, которые имеют преходящий характер и исчезают при уменьшении скорости перфузии [10, 11]. Для длительного приема наиболее удобна форма препарата в виде гранулята для перорального применения. В просвете кишечника препарат диссоциирует и его составные части (орнитин и аспартат) попадают в сосудистое русло, оказывая выраженный терапевтический эффект.

В связи с тем, что образующаяся из излишков аммиака мочеви́на выводится почками, применение орнитина-аспартата у больных с почечной недостаточностью противопоказано при уровне креатинина более 300мг%.

Поражение печени при ХСН

Поражение печени при ХСН развивается достаточно часто. Несмотря на то, что у большинства пациентов гепатомегалия, как классическое проявление

системного застоя не является прогностически значимой, у части пациентов развивается достаточно тяжелое поражение печени, в основе которых лежат

определенные морфофункциональные изменения. У больных ХСН к гипоксии печеночной ткани приводят следующие механизмы:

- пассивные венозные застои;
- ишемия на фоне снижения сердечного выброса;
- артериальная гипоксемия.

Повреждение печени может развиваться при воздействии как одного из трех патогенетических механизмов, так и при их сочетании.

Таким образом, ХСН и АБП являются взаимоотношающимися заболеваниями, что создает определенные трудности в их терапии

Клиническая фармакология карведилола

Карведилол-неселективный b1, b2 и α1-адреноблокатор, оказывающий выраженный сосудорасширяющий эффект, не имеет ВСА и обладает липофильностью. Максимальная концентрация в плазме достигается через час и обычно пропорциональна принятым пероральным дозам. Биодоступность составляет 25–30%. Препарат на 98% связывается с белками плазмы. Карведилол метаболизируется, в основном, в результате окисления ароматического кольца, глюкоронизации и сульфирования. Деметилирование и гидроксилирование фенольного кольца приводит к появлению трех активных метаболитов с бета-блокирующим действием, оказывающих антиишемический, антипролиферативный и антиоксидантный эффекты. Карведилол, благодаря своей α1-адреноблокирующей активности, снижает общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), предотвращает вазоконстрикцию системных и коронарных артерий в условиях стресса и во время курения, вызывает вазодилатацию почечных и мозговых артерий, способствует нефро-и церебропротекции. При этом увеличивается почечный кровоток, снижается повышенное давление в почечных клубочках, тормозится реабсорбция натрия в проксимальных канальцах, уменьшается экскреция альбумина с мочой (этот эффект сравним с иАПФ).

Способность карведилола вызывать системную вазодилатацию артерий приводит к уменьшению посленагрузки на левый желудочек (ЛЖ) и улучшению его сократительной функции у больных ХСН. БАБ не только уменьшает потребность миокарда в кислороде, но и увеличивает коронарный кровоток, предупреждает развитие толерантности к нитратам, что особенно важно при лечении ИБС у больных с АГ и ХСН. Доказано, что препарат эффективно предотвращает гипокалиемию и оказывает выраженный антиаритмический эффект и антифибрилляторное действие. Кроме того, повышает чувствительность тканей к действию инсулина, улучшает липидный спектр.

В многочисленных исследованиях было показано, что карведилол обладает выраженной антиоксидантной активностью, приводит к уменьшению образования свободных радикалов в нейтрофилах, тормозит окисление липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и тем самым улучшает состояние эндотелиальных клеток в условиях окислительного стресса (12).

Лечение ХСН ишемического генеза и АБП в отдельности неоднократно рассматривалось в исследованиях и у практического врача имеется четкое представление о принципах терапии данных состояний.

По современным представлениям только липофильные (БАБ) без внутренней симпатомиметической активности (ВСА) обладают доказанной эффективностью в отношении ХСН. Однако по мнению ряда авторов применение липофильных БАБ у больных с АБП может усугубить печеночную недостаточность и ухудшить прогноз [12].

Среди доступных в настоящее время БАБ выделяется карведилол.

Т.о., можно еще раз подчеркнуть особые, уникальные свойства карведилола, которые могут иметь важное клиническое значение при лечении ХСН у больных ИБС в сочетании с АБП.

На основании проведенных международных исследований (COMET, COPERNICUS) карведилол рекомендован как препарат основного ряда в лечении ХСН (Класс рекомендаций I, уровень доказательности А).

Нами была оценена эффективность включения карведилола и орнитин-аспартата в комплексную терапию больного ХСН с постинфарктным кардиосклерозом в сочетании с АБП (хроническим алкогольным гепатитом).

Больной И., 55 лет поступил 22.02.2017 г. в гастроэнтерологическое отделение с жалобами на дискомфорт в правом подреберье, не связанные с приемом пищи, желтушность кожных покровов, склер, одышку при ходьбе и подъеме по лестнице на 1 этаж, тошноту, отрыжку, отеки нижних конечностей.

Из анамнеза заболевания известно, что больной в 2014 году перенес крупноочаговый инфаркт миокарда передней стенке левого желудочка, после чего отмечает снижение толерантности к физической нагрузке. В течение последних 10 лет употребляет алкоголь – водку до 100 мл в день. Около одного месяца стали беспокоить боли в правом подреберье, появилась слабость, одышка при ходьбе. Неделю назад отметил желтушность кожных покровов, склер, отеки нижних конечностей. Был госпитализирован по скорой помощи, рекомендованную терапию лизиноприлом и аспирином принимал не регулярно.

При осмотре: состояние средней тяжести. Кожные покровы, склеры иктеричны, телеангиоэктазии в области лица, шеи, грудной клетки, пальмарные эритемы. Отеки стоп, голеней. В легких везикулярное дыхание, ослабленное в нижних отделах, выслушиваются влажные, не звонкие хрипы, больше справа, ЧД-20 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. АД=140/80 мм рт.ст.; ЧСС-80 в минуту. Живот мягкий, безболезненный. Печень выступает на 6 см из-под края реберной дуги. Край закругленный, безболезненный. Мочиспускание безболезненное. Стул регулярный, оформленный. Отечность голеней и стоп.

Больной в стационаре был обследован.

Общий анализ крови: Нв-112 г/л; эр-3,8млн цп-0,8; L-4,8; п-3%; л-37%; м-10%; с-68%; э-2%; СОЭ-16 мм/час.

Биохимия крови: об. белок – 57 г/л; АСТ-140 ме/л; АЛТ-158 ме/л; билир.-110 мкмоль/л; ЩФ-380 ме/л; ГГТП-480 ме/л; мочевины-3,2ммоль/л; креатинин плазмы-120мкмоль/л; амилаза-134 /.

ЭГДС – хронический гастрит, бульбит; дуодено-гастральный рефлюкс.

УЗИ брюшной полости – гепатомегалия, обедненные сосудистого рисунка печени. Печень – размеры 18х13 см. Ткань поджелудочной железы уплотнена. Размеры в норме.

ЭХОКГ: ЛП-4,35 см; КДР-6,6см; КСО-165мл; КДО-188мл; ФВ-40%; ПЖ-3,3см; СДЛА-24,2 мм рт.ст; ОПСС-1718 дин*с*/см⁵. Гипокинез передне-перегородочной и передней стенки ЛЖ. Выраженное снижение насосной функции миокарда левого желудочка.

ЭКГ – ритм синусовый, правильный, ЧСС-82 в 1 мин., Qr VI-V3, (-) T V1-V4. Рубцовые изменения передне-перегородочной и передней стенки левого желудочка.

Вязкость крови: 200 об/сек – 5,1 сП; 100 об/сек – 4,9 сП; 20 об/сек – 7,1 сП; вязкость плазмы – 1,3; ИАЭ – 1,3; ИДЭ – 1,02.

Спонтанная агрегация составила 11,4%, индуцированная АДФ 2* 10³ моль агрегация тромбоцитов – 63%.

Липидный спектр: ХС-192 мг%; ТГ-170 мг%; ЛПВП-36мг%; ЛПНП-158 мг%; ХИА-4,0.

Дистанция в пробе с 6 – минутной ходьбой составила 292 метра. Качество жизни по MLHFQ – 55 баллов. При суточном мониторинге ЭКГ выявлено 4 эпизода ББИМ – длительностью 9,4 минуты.

Тест на цифровую последовательность составил 81 сек., что указывает на наличие ПЭ – I ст.

На основании вышеизложенного выставлен диагноз: взаимоотношающиеся заболевания:

1. ИБС: постинфарктный кардиосклероз с рубцовыми полями в передне-перегородочной и передней стенке ЛЖ (2014 г.). ХСН IIБ. ФВ ЛЖ снижена (40%), ФК III.
2. Хронический токсический гепатит алиментарного генеза, умеренной активности. Токсическая полинейроэнцефалопатия. Гепато-ренальный синдром. Хронический гастродуоденит.

Больному была назначен иАПФ – лизиноприл 5мг в сутки, карведилол 6,25 мг в сутки, торасемид 10 мг в сутки, орнитин-аспартат 5 г 2 раза в сутки. Первые дозы препарата больной перенес хорошо. Самочувствие улучшилось, уменьшилась одышка, отеки разрешились. Больной был выписан в удовлетворительном состоянии. Даны рекомендации по здоровому образу жизни. Через две недели доза лизиноприла была увеличена до 10 мг в сутки, карведилола – до 12,5 мг 2 раза в сутки, орнитин-аспартат 5 г 1 раз в сутки.

Через 6 месяцев к концу наблюдения отмечалась положительная динамика клинического состояния. Количество эпизодов ББИМ уменьшилось до 1 в сутки. Увеличилась толерантность к физической

нагрузке: в пробе с 6 минутной ходьбой пройденное расстояние увеличилось до 422 метра. Уровень качества жизни согласно MLHFQ составил 38 баллов. Тест на цифровую последовательность составил 41сек.

Улучшились биохимические показатели крови: о. белок – 62 мл/мин, АСТ – 54 ме/л; АЛТ-44 ме /л; мочевины-5,8 ммоль/л, общий билирубин-33мкмоль/л; ГГТП-56 ме/л; ЩФ-270 ме/л.

На ЭХОКГ: ЛП-4,3см; КДР-6см; КСО-110 мл; КДО-180мл; ФВ-52%; ПЖ-3,1см; СДЛА-19,2 мм рт.ст; ОПСС=1410 дин*с*/см⁵.

Вязкость крови: 200 об/сек – 5,2 сП; 100 об/сек – 5,1 сП; 20 об/сек – 7,5 сП; вязкость плазмы – 1,8; ИАЭ – 1,1; ИДЭ – 1,29.

Спонтанная агрегация составила 10,2%, индуцированная АДФ 2* 10³ моль агрегация тромбоцитов – 56,2%.

Липидный спектр: ХС-200; ТГ-186; ЛПВП-41; ЛПНП-152; ХИА-4,1.

Таким образом, 6-и месячное лечение лизиноприлом, карведилолом и L-орнитином-L-аспартатом привело к улучшению клинического состояния больного, уменьшению ФК ХСН с III до II, размеров обоих желудочков, индекса массы миокарда ЛЖ, повышению ФВЛЖ на 30%, среднее давление в легочной артерии снизилось на 21%, что указывает на способность карведилола и орнитин-аспартата при длительном применении регрессировать развивающиеся порто-кавалльные коллатерали с уменьшением явлений правожелудочковой недостаточности. На фоне проводимой терапии отмечалась нормализация значений АСТ и АЛТ. Улучшались показатели билирубина, ЩФ и ГГТП, но их уровень не достигал нормальных значений. Отмечались положительные сдвиги в синтетической (тенденция к увеличению содержания общего белка) и дезинтоксикационной (повышение концентрации мочевины в пределах нормальных значений) функциях печени.

Увеличилась толерантность к физической нагрузке. Уменьшилось количество и продолжительность эпизодов ББИМ, что является клиническим проявлением улучшения эндотелиальной функции. Значимо положительно изменились показатели центральной гемодинамики и структурно – функционального состояния миокарда. Нормализовалось ОПСС, снизившись на 18%, что способствует снижению сопротивления сердечному выбросу, уменьшая постнагрузку. Улучшились показатели агрегации тромбоцитов, вязкости крови, индекса агрегации эритроцитов, повысилась деформируемость эритроцитов, способствующая улучшению кровообращения в микроциркуляторном русле. Все это свидетельствует об улучшении реологических свойств крови. Уменьшились атерогенные фракции ЛПНП, нормализовался общий холестерин, что привело к снижению индекса атерогенности. Улучшились показатели качества жизни. Дополнительные органотропные эффекты были получены на фоне применения орнитин-аспартата. С современных позиций на основании полученных доказательств и выявленных фармакологических свойств орнитин аспартата имеет потенциальное антифибротическое действие

в печени и предупреждает развитие цирроза. Полученные экспериментальные и клинические исследования указывают на стимулирующее влияние гипераммониемии на звездчатые клетки у больных с хроническим заболеванием печени на доцирротической стадии, что может способствовать прогрессированию портальной гипертензии и фиброза печени [8–11]. Показания для орнитин-аспартата расширены, его можно назначать для нормализации функции печени и улучшения качества жизни не только при тяжелых заболеваниях, таких как цирроз, но и на ранних стадиях развития патологий. Препарат способствует уменьшению астенического, диспепсического и болевого синдромов (при стеатозе, стеатогепатите) [13].

Таким образом, настоящий клинический случай указывает на выраженную клиническую эффективность и безопасность карведилола и орнитин-аспартата в комплексной терапии больных ИБС с ХСН III ФК в сочетании с АБП, приводящей к улучшению качества жизни, показателей внутрисердечной и периферической гемодинамики, уменьшению числа и длительности эпизодов ББИМ,

гепатопротективным эффектам с положительными сдвигами в синтетической и дезинтоксикационной функциях печени.

При назначении неселективного бета – блокатора карведилола с вазодилатирующим эффектом у больных ИБС с ХСН в сочетании с АБП необходимо учитывать следующее:

1. Нельзя назначать терапию БАБ при нестабильном состоянии больного, отрицательном диурезе и АД сист. ≤ 90 мм рт.ст.
2. Стартовая доза должна быть минимальной и составлять 3,125 мг–1–2 раза в сутки.
3. Клинически эффективная индивидуальная доза подбирается с этапами титрования не менее 2-х недель.
4. Максимально эффективная целевая доза карведилола–25–37,5 мг/с.
5. При снижении дозы карведилола по каким-либо причинам при улучшении клинического состояния больного необходимо предпринимать новую попытку постепенной титрации дозы до целевых значений.

Литература | References

1. *Мареев В.Ю., Фомин И. В., Агеев Ф.Т. и др.* Клинические рекомендации, Хроническая сердечная недостаточность (ХСН)// Сердечная недостаточность. – 2017.-Т.18.-№ 1.-С.3–40.
Mareyev VYu, Fomin IV, Ageyev FT, et al. Chronic heart failure (CHF). Serdechnaya nedostatochnost'. 2017; 18(1):3–40. (In Russ). doi: 10.18087/rhfj.2017.1.2346.
2. *Жиров И. В.* Алкоголь и сердечная недостаточность ч. 1. Алкоголь как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. //Сердечная недостаточность.-2004.-№ 5.-С.252–23.
Girov I. V. Aikogol' I serdechnaya nedostatochnost'. Ch1. Aikogol kak factor risca serdechno-sosudistich zabolevanij. Serdechnaya nedostatochnost'. 2004: 5: 252–231 (In Russ).
3. *Павлов И.С., Золотаревский Б. Б., Ивашкин В. Т. и др.* Структура хронических заболеваний печени по данным биопсии и морфологического исследования ее ткани.//Росс жур гастроэнтерология, гепатология, колопроктология. – 2007.-т.17.-№ 1.-С.90–96.
Pavlov I. S., Zolotarevskiy B. B., Ivashkin V. T. i dr. Struktura khronicheskikh zabolevanij pecheni po danym biopsii i morfologicheskogo issledovaniya yeye tkani.//Ross zhur gastroenterologiya, gepatologiya, koloproktologiya. – 2007. vol.17, no.1, pp.90–96.(In Russ)
4. *Жуколенко Л.В., Евдокимова А. Г.* Алкогольная болезнь печени. Учебное пособие. М. МГМСУ; 2009, 86с.
Zhukolenko L. V., Yevdokimova A. G. Alkogol'naya bolezny' pecheni. Uchebnoye posobiye. M. MGMSU; 2009, 86p. (In Russ)
5. *Медведев В.Н., Караблин М. И.* Алкогольная болезнь печени: Диагностика и лечение острого хронического алкогольного гепатита.// ConsiliumMedicum. Приложение гастроэнтеролога. – 2002. – № 3. – С. 15–19.
Medvedev V. N., Karablin M. I. Alkogol'naya bolezny' pecheni: Diagnostika i lecheniye ostrogo khronicheskogo alkogol'nogo gepatita.// ConsiliumMedicum. Prilozheniye gastroenterologa. 2002. No.3, pp.15–19. (In Russ)
6. *Laish I, Api ZB.* Noncirrotic hyperammonaemic encephalopathy// Liver Int.-2011.-vol.31(9), pp.1255–1270. DOI:10.1111/j.1478–3231.2011.02550.x
7. *Jalan R, De Chiara F, Balasubramaniyan V et al.* Ammonia produces pathological changes in human hepatic stellate cells and is a target for therapy of portal hypertension// J hepatol. 2016.-vol.64(4)-p.9=823–833. DOI:10.1016/j.jhep.2015.11.019
8. *Буеверов А. О.* Патогенетические основы печеночной энцефалопатии: фокус на аммиак.// Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии.-2012.-№ 6.-с.3–10.
Buyeverov A. O. Patogeneticheskiye osnovy pechenochnoy entsefalopatii: fokus na ammiak.// Klinicheskiye perspektivy gastroenterologii i gepatologii.-2012. No. 6, pp.3–10 (In Russ)
9. *Алексеенко С.А., Агеевой Е. А., Полковников О. П.* Современные подходы к диагностике и лечению гипераммониемии у пациентов с хроническим заболеванием печени на доцирротической стадии.//РМЖ «Медицинское обозрение».-2018.-№ 7(1).-С.19–23.
Alekseyenko S.A., Ageyevoy Ye.A., Polkovnikov O. P. Sovremennyye podkhody k diagnostike i lecheniyu giperammoniyemii u patsiyentov s khronicheskim zabolevaniyem pecheni na dotsirroticheskoy stadii. RMZH «Meditsinskoye obozreniye». 2018;7(1):19–23. (In Russ)]
10. *Бацков С. С. Сухонос Ю.А.* Эффективность лечение больных циррозом печени с печеночной энцефалопатией препаратом L-орнитин-L-аспартат // Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии.-2015.-№ 1.-с.37–41.
Batskov S. S. Sukhonos YU. A. Effektivnost' lecheniye bol'nykh tsirrozmom pecheni s pechenochnoy entsefalopatiyey preparatom L-ornitin-L-aspartat. Klinicheskiye perspektivy gastroenterologii i gepatologii. 2015. No.1, pp.37–41. (In Russ)

11. *Плотникова Е. Ю.* Роль L-орнитина-L-аспартата в комплексном лечении больных с гипераммониемией // Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии.-2013.-№ 2.-с.1-9.
Plotnikova Ye. YU. Rol' L-ornitina-L-aspartata v kompleksnom lechenii bol'nykh s giperammoniyemiyey. Klinicheskiye perspektivy gastroenterologii i gepatologii. 2013, no.2, pp.1-9. (In Russ)
12. *Евдокимова А.Г., Томова А. В., Евдокимов В. В. и др.* Клиническая эффективность карведилола и L-орнитина-L-аспартата у больных ИБС и ХСН в сочетании с АБП.//Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.-2016.-№ 6.-С.42-47.
Evdokimova A. G., Tomova A. V., Tereshchenko O. I., Zhukolenko L. V., Evdokimov V. V. Clinical efficacy of the receptor beta and alpha blockers – carvedilol and ornithine-aspartate in patients with chd and chf combined with alcoholic liver disease. Eksp Klin Gastroenterol. 2016;(6):42-7. (In Russ)
13. Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. – 2016.-№ 5 (спецвыпуск).-С.10
Effektivnaya farmakoterapiya. Gastroenterologiya. 2016, no.5, pp.10 (In Russ)