

Особенности ведения пациентов с артериальной гипертензией после трансплантации печени

Е.Д.Космачева^{1,2}, А.Э.Бабич²

¹ГБОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, Краснодар;

²ГБУЗ Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В.Очаповского, Краснодар

Резюме

В статье анализируется информация о причинах и механизмах развития и распространенности артериальной гипертензии у больных с трансплантированной печенью. Авторы интегрируют данные из отечественной и зарубежной литературы о приоритетах выбора антигипертензивных препаратов и возможностях изменения схем иммуносупрессивной фармакотерапии, позволяющей снизить риски возникновения и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии у пациентов, подвергнувшихся ортотопической трансплантации печени.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ортотопическая трансплантация печени, антигипертензивные препараты, иммуносупрессивная терапия.

Peculiarity of medical management of patients with arterial hypertension after liver transplantation

E.D.Kosmacheva, A.E.Babich

Summary

The article analyzes information of the prevalence, causes and mechanisms of development of hypertension in patients after liver transplantation. The authors integrate data from domestic and foreign literature about priorities of choice of antihypertensive drugs and possible changes in patterns of immunosuppressive drug therapy to reduce the risk of onset and progression of cardiovascular disease in patients who were underwent orthotopic liver transplantation.

Key words: arterial hypertension, orthotopic liver transplantation, antihypertensive drugs, immunosuppressive therapy.

Сведения об авторах

Космачева Елена Дмитриевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии №1 ФПК и ППС ГБОУ ВПО КубГМУ, зам. глав. врача по мед. части ГБУЗ ККБ №1 им. проф. С.В.Очаповского, глав. кардиолог ЮФО и Краснодарского края

Бабич Анна Эдуардовна – врач-терапевт хирургического отделения №1 ГБУЗ ККБ №1 им. проф. С.В.Очаповского

Трансплантация печени в настоящее время является методом выбора при конечных стадиях цирроза печени разной этиологии, а также при ряде врожденных нарушений метаболизма и опухолях печени [1–5]. Это одно из самых сложных оперативных вмешательств, которое требует не только высокого мастерства хирургов, но и тщательно организованной системы подготовки пациентов, надежной координации действий разных служб, наличия высокотехнологичного оборудования и системы послеоперационного наблюдения [6–8]. В связи с ежегодным ростом числа больных с трансплантированной печенью врачи-интернисты все чаще встречаются с данной группой пациентов в своей практике, поэтому должны быть максимально информированы об особенностях ведения таких больных, что, несомненно, скажется на снижении риска осложнений и выживаемости.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются 3-й по частоте причиной поздней смертности пациентов с трансплантированной печенью и вызывают от 12 до 16% летальных исходов. Риск сердечно-сосудистой смерти больных после пересадки увеличивается в 2,5 раза по сравнению с общей популяцией [9], что обусловлено повышением частоты метаболического синдрома и хронической болезни почек (ХБП) у пациентов с трансплантированной печенью. Уже спустя 1 год после трансплантации среди причин смерти, не связанных с патологией этого органа, 11% ассоциировано с ССЗ, что обуславливает их 2-е место после онкопатологии [10]. Риск ишемической болезни сердца повышается в 3 раза в ближайшие 4 года после пересадки печени. Через 10 лет после данной операции 25% пациентов имеют серьезные сердечно-сосудистые осложнения [11], несмотря на тщательное кардиологическое обследование до операции и изначальную невозможность проведения трансплантации у больных со значимыми предшествующими ССЗ.

Общезвестно, что с целью снижения риска ССЗ и их осложнений пациентам после пересадки печени необходимы ведение здорового образа жизни, улучшенный контроль артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД) и гиперлипидемии [10]. Особенно сложной когортой являются пациенты с АГ и трансплантированной

печенью. АГ нехарактерна для пациентов с хроническими заболеваниями печени до трансплантации. Но после пересадки данная патология развивается у 60–70% пациентов [12, 13]. В частности, ХБП и денервация, связанная непосредственно с хирургическим вмешательством, может также внести вклад в развитие АГ у этих пациентов [14]. Скачок заболеваемости АГ связан прежде всего с прогрессирующим ухудшением липидного и углеводного обмена, а также с развитием нежелательных эффектов лекарственных средств, входящих в схемы терапии пациентов после пересадки печени. Ингибиторы кальциневрина циклоспорин и такролимус являются основой иммуносупрессивной терапии у большинства пациентов после трансплантации [6, 8, 10]. После проникновения в клетку эти препараты связываются с соответствующими им иммунофилинами цитоплазмы: циклоспорин – с циклофилином, а такролимус – с FK 506-связывающими белками – FK BP-12 и FK BP-52 (компонент комплекса глюкокортикоидного рецептора). Комплекс, образованный ксенобиотиком и соответствующим иммунофилином, связывается с ферментом кальциневрином, экспрессирующимся во всех клетках, и ингибирует его активность. В результате прерывается кальцийзависимый путь передачи сигнала в Т-клетках. Ингибирование кальциневрина приводит к нарушению переноса в ядро разных ядерных факторов, вовлеченных в транскрипцию генов цитокинов, таких как цитоплазматическая субъединица ядерного фактора активированных Т-клеток, а также препятствует взаимодействию факторов транскрипции. В результате ингибирования кальциневрина подавляются транскрипция генов ранней активации Т-клеток, образование интерлейкина-2, 3, γ-интерферона, фактора некроза опухоли α и ряда других биологически активных веществ. Ингибиторы кальциневрина вызывают спазм приносящей почечной артерии и повышение симпатической активности [14]. Кроме того, циклоспорин повышает уровень трансформирующего фактора роста β (ТФР-β), следовательно, активирует сигнальную продукцию, опосредованную рецептором ТФР-β 1-го типа. Повышение уровня активного ТФР-β ассоциируется с фиброзом, атеросклерозом и факторами риска

ССЗ (гиперлипидемией и АГ) [15, 16]. Большой вклад в возникновение и прогрессирование АГ вносят кортикостероиды вследствие их минералокортикоидного эффекта, который приводит к задержке в организме натрия и воды, отекам и повышению артериального давления (АД) [14, 17, 18].

В исследованиях отечественных и зарубежных авторов хорошо изучено влияние АГ как на органы-мишени [19, 20], так и на общее состояние организма [21, 22].

Данных об особенностях течения АГ у пациентов после трансплантации печени крайне мало. В настоящее время экспертами Профильной комиссии по трансплантологии Минздрава России принято решение о необходимости достижения целевого уровня АД 130/80 мм рт. ст. [23]. В то же время ряд авторов рекомендуют в качестве целевого уровня АД <140/90 мм рт. ст. при отсутствии других высоких сердечно-сосудистых рисков, для пациентов с СД, ХБП и/или ССЗ в анамнезе – менее 130/80 мм рт. ст. [8, 10, 24].

В настоящее время в гипертензиологии используется 8 групп антигипертензивных препаратов (АГП), которые назначают с учетом противопоказаний, различной сопутствующей патологии [17, 18]. В реальной клинической практике у посттрансплантационных больных приходится постоянно искать компромиссы между эффективностью и безопасностью АГП, учитывать возможные лекарственные взаимодействия с учетом функционального состояния печени. Эксперты Профильной комиссии по трансплантологии Минздрава России подчеркивают значимость целевого уровня АД – 130/80 мм рт. ст. и антигипертензивной терапии блокаторами кальциевых каналов, которые противодействуют вазоконстрикторному эффекту ингибиторов кальциневрина [23]. В работе [8, 10] рекомендуются дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (например, амлодипин, нифедипин), вызывающие изменение тонуса приносящих почечных артерий. Недигидропиридиновые препараты, такие как дилтиазем и верапамил, не являются оптимальными с точки зрения авторов, так как они повышают плазменный уровень ингибиторов кальциневрина [8, 10, 25], способствуя увеличению риска токсичности иммуносупрессивной терапии. К общим побочным эффектам данной группы препаратов относятся головная боль, гиперемия, тахикардия и периферические отеки.

У ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) реализуется нефропротективный эффект, особенно выраженный у пациентов с СД и протеинурией [26]. Также у данных групп препаратов наблюдается противифиброзирующий эффект, что особенно важно для пациентов с высоким риском посттрансплантационного фиброза печени [26]. Лизиноприл и эналаприл являются наиболее часто используемыми ИАПФ. К их основным побочным эффектам относятся гипотензия, кашель, ангионевротический отек [17, 18]. При развитии кашля вследствие приема ИАПФ рекомендован переход на БРА, например, лозартан или вальсартан [8, 10]. Необходим контроль калия при применении ИАПФ или БРА, особенно при совместном использовании с ингибиторами кальциневрина в связи с высокими рисками гиперкалиемии.

Неселективные β-адреноблокаторы могут снижать давление, изменяя портальный приток крови, поэтому необходимо избегать их применения в раннем посттрансплантационном периоде [10]. β-Адреноблокаторы могут быть использованы для постоянного лечения АГ, однако необходимо заметить, что карведилол способствует повышению уровня ингибиторов кальциневрина, ингибируя Р-гликопротеиновую систему [27].

С учетом широких показаний для диуретиков в лечении отечного синдрома, АГ [17, 18, 28], а также высокой фармакоэпидемиологической распространенности в реальной клинической практике [29–31] необходимо направлять внимание врачей на тщательное наблюдение за рисками гиперурикемии, электролитного дисбаланса и

почечной дисфункции. Многим пациентам требуется 2 и более АГП для достижения целевого АД. Антиадренергические АГП, такие как клонидин и доксазозин, рекомендуются к использованию в качестве терапии 2 или 3-й линии при плохо контролируемой АГ [8, 10, 32]. Ранее показано, что доксазозин в отличие от ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы и диуретика ухудшает регуляторно-адаптивные реакции организма [33] и прогноз у пациентов с АГ в сравнении с хлорталидом, что показано в исследовании ALLHAT [34]. В группе доксазозина частота всех сердечно-сосудистых событий была выше на 20%, в том числе на 80% – для сердечной недостаточности и на 26% – для инсульта. В настоящее время ведущие исследователи акцентируют внимание врачей на том, что при наличии СД, ХБП и протеинурии препаратами выбора являются ИАПФ, БРА и ингибиторы ренина [23].

У больных с плохо контролируемой АГ, принимающих несколько антигипертензивных лекарственных средств, необходимо рассмотреть возможность изменения в иммуносупрессивной терапии, что обязательно должно быть согласовано с трансплантационным центром. С целью нормализации АД целесообразно снижение уровня кортикостероидов [8, 10], замена циклоспорина на такролимус [35], снижение дозы ингибиторов кальциневрина при добавлении микофенолата мофетила [36], перевод на иммуносупрессию с помощью сиролимуса [37]. Однако эти решения должны быть обязательно согласованы с врачами гепатологами-трансплантологами [8, 10].

Хорошо документированным фактом является нарушение липидного и углеводного обмена после трансплантации органов. Для пациентов с циррозом дислипидемия нехарактерна, так как обычно наблюдается уменьшение уровня холестерина вследствие снижения его синтеза в печени. Дислипидемия охватывает около 70% пациентов после пересадки печени, их число значительно возрастает уже в первые месяцы после трансплантации [38, 39], что обусловлено прежде всего активным применением иммуносупрессантов. Достижение целевых уровней общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности продолжает оставаться ключевой задачей, поскольку обширная доказательная база свидетельствует о том, что снижение их способно предотвратить развитие ССЗ и их осложнений [8, 10, 19]. Если модификация образа жизни и соблюдения диеты недостаточна, может быть назначена терапия статинами [8, 10, 23].

Таким образом, вопрос о дебюте и прогрессировании АГ и нарушений липидного обмена у пациентов после трансплантации печени в настоящее время стоит достаточно остро и требует тщательного мониторингирования как факторов риска, так и персонификации антигипертензивной и иммуносупрессивной фармакотерапии. Высокая смертность потенциально курабельных пациентов от сердечно-сосудистых осложнений является веским аргументом для оптимизации методов контроля и подбора лекарственных средств, а также проведения активных мероприятий по устранению модифицированных факторов риска у пациентов после трансплантации печени.

Литература

1. Хубутия М.Ш., Луцкы К.Н., Андрейцева О.И. и др. Отдаленные результаты при трансплантации печени. Материалы II конференции Межрегиональной общественной организации «Общество трансплантологов». Трансплантология. 2010; 1: 92.
2. Martin P. Hepatocellular carcinoma: risk factors and natural history. *Liver Transpl Surg* 1998; 4: 87–91.
3. Sheu JC, Sung JL, Chen DS et al. Growth rate of asymptomatic hepatocellular carcinoma and its clinical implications. *Gastroenterology* 1985; 89: 259–66.
4. Rosen HR, Shackleton CR, Martin P. Indications for and timing of liver transplantation. *Med Clin North Am* 1996; 80: 1069–102.
5. Barbara L, Benzi G, Gaiani S et al. Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: A multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival. *Hepatology* 1992; 16: 132–7.
6. Шумаков В.И. Трансплантология. Мед. информ. агентство, 2006.
7. Попов А.Ю., Лищенко А.Н., Давыденко М.Н. и др. Трансплантация печени в Краснодаре: первый опыт. Вестн. трансплантологии и искусственных органов. Т. XIV. 2012; 1: 55–8.

8. Lucey MR, Terrault N, Ojo L et al. Long Term Management of the Successful Adult Liver Transplant: 2012 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Liver transplantation*, 2013; 19: 3–26.
9. Johnston SD, Morris JK, Cramb R et al. Cardiovascular morbidity and mortality after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 2002; 73 (6): 901–6.
10. Siddharth S, Kymberly D. Watt. Long-term medical management of the liver transplant recipient: what the primary care physician needs to know. *Mayo Clin Proc* 2012; 87 (8): 779–90.
11. Ciccarelli O, Kaczmarek B, Roggen F et al. Long-term medical complications and quality of life in adult recipients surviving 10 years or more after liver transplantation. *Acta Gastroenterol Belg* 2005; 68 (3): 323–30.
12. Laryea M, Watt KD, Molinan M et al. Metabolic syndrome in liver transplant recipients: prevalence and association with major vascular events. *Liver Transpl* 2007; 13 (8): 109.
13. Canzanello VJ, Schwartz L, Taler SJ et al. Evolution of cardiovascular risk after liver transplantation: a comparison of cyclosporine A and tacrolimus (FK506). *Liver Transpl Surg* 1997; 3 (1): 1–9.
14. Carlson SH, Osborn JW, Wyss JM. Hepatic denervation chronically elevates arterial pressure in Wistar-Kyoto rats. *Hypertension* 1998; 32 (1): 46–51.
15. Ржевская О.Н., Пинчук А.В., Сторожев Р.В. и др. Применение такролимуса с целью профилактики острого отторжения почечных трансплантатов у сенситизированных пациентов. *Трансплантология*. 2009; с. 51–3.
16. Gaston RS. Chronic calcineurin inhibitor nephrotoxicity: reflections on an evolving paradigm. *Clin J Am Soc Nephrol* Vol 2009; 4 (12): 2029–34.
17. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Вып. XV. М.: Эхо, 2014.
18. ГРЛС. Государственный реестр лекарственных средств. <http://grls.rosminzdrav.ru/>
19. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2013 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *Eur Heart J* Doi: 10.1093/eurheartj/ehi151
20. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Алехин М.Н. и др. Гипертрофия левого желудочка при гипертонической болезни. Ч. III. Возможность обратного развития гипертрофии левого желудочка с помощью антигипертензивных препаратов. *Кардиология*. 2004; 44 (4): 89–94.
21. Pokrovskii VM, Kompaniets OG. Influence of the level of blood pressure on the regulatory-adaptive state. *Human Physiology* 2012; 38 (5): 539–42.
22. Покровский В.М., Компаниец О.Г. Регуляторно-адаптивный статус пациентов с гипертонической болезнью при медикаментозном достижении целевых уровней артериального давления. *Системные гипертензии*. 2011; 2: 58–60.
23. Готье С.В., Хомяков С.М., Арзуманов С.В. Трансплантация печени. Национальные клинические рекомендации. (Утверждены решением Координационного Совета общероссийской общественной организации трансплантологов «Российское трансплантологическое общество»). М., 2013.
24. Mells G, Neuberger J. Reducing the risks of cardiovascular disease in liver allograft recipients. *Transplantation* 2007; 83 (9): 1141–50.
25. Neal DA, Brown MJ, Wilkinson IB et al. Hemodynamic effects of amlodipine, bisoprolol, and lisinopril in hypertensive patients after liver transplantation. *Transplantation* 2004; 77 (5): 748–50.
26. Lubel JS, Herath CB, Burrell LM et al. Uter disease and the renin-angiotensin system: recent discoveries and clinical implications. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23 (9): 1327–38.
27. Galioto A, Semplicini A, Zanusi G et al. Nifedipine versus carvedilol in the treatment of de novo arterial hypertension after liver transplantation: results of a controlled clinical trial. *Liver Transpl* 2008; 14 (7): 1020–8.
28. Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Шарапкина Н.В. Торасемид: дополнительные преимущества применения при артериальной гипертензии у женщин в постменопаузе. *Системные гипертензии*. 2013; 2: 9–13.
29. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В., Белоусов Д.Ю. и др. Результаты фармакоэпидемиологического исследования больных артериальной гипертензией в России (ПИФАГОР II). *Качество клин. практика*. 2004; 1: 17–27.
30. Компаниец О.Г., Аверин Е.Е. Приоритеты выбора диуретиков при лечении гипертонической болезни: доказательная медицина, рекомендательные документы и реальная клиническая практика. *Системные гипертензии*. 2013; 10 (1): 62–5.
31. Пономарева А.Н., Компаниец О.Г., Линчак Р.М. и др. Фармакоэпидемиологическое исследование диуретиков при лечении гипертонической болезни в амбулаторных условиях. *Системные гипертензии*. 2014; 3: 48–50.
32. McGuire BM, Rosenthal P, Brown CC et al. American Society of Transplantation. Long-term management of the liver transplant patient: recommendations for the primary care doctor. *Am J Transplant* 2009; 9 (9): 1988–2003.
33. Pokrovskii VM, Kompaniets OG. Assessment of therapeutic drug efficiency. *Bull Exp Biol Med* 2008; 145 (6): 721–3.
34. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone. *JAMA* 2000; 283: 1967–75.
35. Stegall MD, Everson GT, Schnoter G et al. Prednisone withdrawal late after adult liver transplantation reduces diabetes, hypertension, and hypercholesterolemia without causing graft loss. *Hepatology* 1997; 25 (1): 173–7.
36. Neal DA, Gimson AE, Gibbs P et al. Beneficial effects of converting liver transplant recipients from cyclosporine to tacrolimus on blood pressure, serum lipids, and weight. *Liver Transpl* 2001; 7 (6): 533–9.
37. Barkmann A, Boker K et al. Replacement of calcineurin inhibitors with mycophenolate mofetil in liver-transplant patients with renal dysfunction: a randomised controlled study. *Lancet* 2001; 357 (9256): 587–91.
38. Bianchi G, Marchesini G, Marzocchi R et al. Metabolic syndrome in liver transplantation: relation to etiology and immunosuppression. *Liver Transpl* 2008; 14 (11): 1648–54.
39. Neal DA, Brown MJ, Wilkinson IB et al. Hemodynamic effects of amlodipine, bisoprolol, and lisinopril in hypertensive patients after liver transplantation. *Transplantation* 2004; 77 (5): 748–50.

— * —