

УДК 616.149-008.341.1-085.225

Применение диосмина при внутрипеченочной портальной гипертензии

Г.К. Мироджов, С.А. Аvezов, М.М. Гиясов, С.Г. Мироджова

(Институт гастроэнтерологии АМН МЗ Республики Таджикистан)

Application of diosmin at intrahepatic portal hypertension

G.K. Mirodzhov, S.A. Avezov, M.M. Giyasov, S.G. Mirodzhova

Цель исследования. Изучение эффективности флебодиа-600 (диосмин) в лечении портальной гипертензии у больных циррозом печени (ЦП).

Материал и методы. Сравнительная эффективность монотерапии эналаприлом (10 мг/сут) и флебодиа-600 (1200 мг/сут), а также их комбинированного применения при портальной гипертензии была изучена у 35 больных ЦП классов А и В по Чайлду–Пью.

Результаты. Флебодиа-600 более выражено, чем эналаприл, уменьшал диаметр портальной и селезеночной вен, но не оказывал существенного влияния на линейную скорость кровотока. Комбинированная терапия этими препаратами наряду с уменьшением диаметра вен достоверно увеличивала среднюю скорость кровотока в воротной вене и уменьшала селезеночный венозный кровоток. Среднее значение конгестивного индекса в воротной вене при монотерапии эналаприлом снизилось на 30,5%, при использовании флебодиа-600 – на 26,0%, а при их сочетанном применении – на 51,4%. Комбинированная терапия достоверно уменьшала также индекс резистентности печеночной артерии (на 25%).

Aim of investigation. To study efficacy of phlebodia-600 (diosmin) in treatment of portal hypertension at patients with liver cirrhosis (LC).

Methods. Comparative investigation of efficacy of monotherapy by enalapril (10 mg/day) and phlebodia-600 (1200 mg/day), and their combination at portal hypertension has been carried out at 35 patients with LC of Child-Pugh classes A and B.

Results. Phlebodia-600 more significantly, than enalapril, decreased diameter of portal and splenic veins, but had no essential effect on peripheral blood flow velocity. Combined treatment by these agents along with decrease of diameter of veins significantly increased average rate of blood flow in portal vein and decreased splenic venous blood flow. The average value of congestive index in portal vein at monotherapy by enalapril decreased by 30,5%, at application of phlebodia-600 – by 26,0%, at their combined application – by 51,4%. The combined treatment significantly decreased hepatic artery resistance index (by 25%) as well.

Conclusion. Combined application of enalapril and phlebodia-600 in the treatment of portal hypertension is more effective, than monotherapy.

Мироджов Гиёсиддин Кутбиддинович – доктор медицинских наук, академик АН РТ, директор Института гастроэнтерологии АМН МЗ Республики Таджикистан

Аvezов Сайфулло Абдуллоевич – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник Института гастроэнтерологии АМН МЗ Республики Таджикистан. Контактная информация для переписки: saifullo_avezov@rambler.ru; 734064, г. Душанбе, Маяковский, 2, Институт гастроэнтерологии АМН МЗ РТ

Гиясов Мухриддин Мирзохуджаевич – младший научный сотрудник Института гастроэнтерологии АМН МЗ Республики Таджикистан

Мироджова Ситора Гиёсиддиновна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Института гастроэнтерологии АМН МЗ Республики Таджикистан

Заключение. Комбинированное применение эналаприла и флебодиа-600 в лечении портальной гипертензии является более эффективным, чем монотерапия.

Ключевые слова: цирроз печени, портальная гипертензия, эналаприл, флебодиа-600.

Keywords: liver cirrhosis, portal hypertension, enalapril, phlebodia - 600.

Симптоматическое лечение *цирроза печени* (ЦП) направлено на уменьшение риска развития осложнений *портальной гипертензии* (ПГ), таких как кровотечение, печеночная энцефалопатия, спонтанный бактериальный перитонит, гепаторенальный синдром, и на улучшение выживаемости после первого кровотечения из варикозных вен пищевода и желудка [2, 3].

Важным этапом в терапии ПГ стало применение неизбирательных β -адреноблокаторов и ингибиторов *ангиотензин-превращающего фермента* (АПФ) для профилактики кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка [7, 10]. Однако β -блокаторы только у 30–40% больных вызывают желаемый гемодинамический эффект, а у части пациентов способствуют ухудшению функции печени из-за уменьшения общего объема кровотока органа [6, 12]. Ингибиторы АПФ уменьшают *градиент венозного печеночного давления* (HVPГ), но из-за заметного снижения артериального давления вызывают дальнейшее ухудшение гипердинамического кровообращения [5]. В связи с этим продолжается поиск новых способов медикаментозного снижения внутрипеченочной ПГ.

В терапии хронической венозной недостаточности широко применяется флебодиа-600 (диосмин), который более чем в 2 раза повышает тонус стенки венозных сосудов, подавляет активность лейкоцитов и синтез медиаторов воспаления [11]. До настоящего времени действие препарата при портальной гипертензии не исследовалось. Исходя из сказанного нами была изучена эффективность монотерапии флебодиа-600, а также его комбинации с эналаприлом в лечении ПГ у больных циррозом печени. Флебодиа («Лаборатория

Иннотек Интернациональ», Франция) содержит полусинтетический диосмин с улучшенными путем коагрегации фармакокинетическими параметрами по сравнению с природным аналогом.

Материал и методы исследования

Сравнительная эффективность монотерапии эналаприлом или диосмином и их комбинированного применения при портальной гипертензии была изучена у 35 больных циррозом печени классов А и В по Чайлду–Пью. В числе обследованных были 21 мужчина и 14 женщин в возрасте 27–58 лет. Монотерапию эналаприлом (10 мг/сут) назначали 12 пациентам, флебодиа-600 (1200 мг/сут) – 11, а их сочетание в указанных дозах – 12 больным в течение 30 дней. Показатели портального и селезеночного венозного кровотока доплерографически были измерены до и после лечения. Гемодинамические параметры изучены с помощью импульсной доплерографии и цветного доплеровского картирования сосудов печени на аппарате «Hitachi 5500».

Статистический анализ проводился с использованием описательной статистики (среднее значение $\pm$ стандартное отклонение). Статистические расчеты выполнялись с помощью программы STATISTICA 7.

Результаты исследования и их обсуждение

Применение эналаприла в течение одного месяца вызвало уменьшение диаметра воротной вены на 7,6%, а селезеночной – на 6,5%. Одновременно

Таблица 1

Влияние монотерапии эналаприлом и флебодиа-600 на показатели портального кровотока у больных циррозом печени

Показатель	Эналаприл		Флебодиа-600	
	исходно	после лечения	исходно	после лечения
D, см	15,71 $\pm$ 0,50	14,56 $\pm$ 0,39	16,28 $\pm$ 0,43	14,65 $\pm$ 0,52
Vср., см/с	8,09 $\pm$ 0,55	10,23 $\pm$ 0,61	7,56 $\pm$ 0,74	8,03 $\pm$ 0,79
Q, мл/мин	927 $\pm$ 63	1025 $\pm$ 85	960 $\pm$ 70	813 $\pm$ 59
CI	0,236 $\pm$ 0,025	0,164 $\pm$ 0,019*	0,281 $\pm$ 0,035	0,208 $\pm$ 0,020
ВСВИ	1,68 $\pm$ 0,22	1,99 $\pm$ 0,18	1,84 $\pm$ 0,27	2,03 $\pm$ 0,36

*p<0,05 по отношению к исходным данным.

Таблица 2
Влияние комбинированной терапии
эналаприлом и флебодиа-600 на показатели
портального кровотока у больных
циррозом печени

Показатель	Эналаприл + флебодиа-600	
	исходно	после лечения
D, см	16,42±0,58	14,06±0,46
V _{ср.} , см/с	7,75±0,44	11,28±0,58*
Q, мл/мин	985±76	940±95
CI	0,276±0,030	0,134±0,023*
ВСВИ	1,70±0,23	2,25±0,28

*p<0,01 по отношению к исходным данным.

происходило повышение линейной скорости кровотока в обеих венах на 24,4 и 9,9% соответственно. Флебодиа-600 более выраженно уменьшал диаметр портальной и селезеночной вен, но не оказывал влияния на линейную скорость кровотока (табл. 1). Комбинированная терапия наряду с уменьшением диаметра вен достоверно увеличивала среднюю скорость кровотока в воротной вене на 45,5% (табл. 2) и, кроме того, значительно уменьшала селезеночный венозный кровоток.

Снижение объемного венозного кровотока в селезенке более чем на 15% зарегистрировано у 25% больных, принимавших только эналаприл, у 32% — только флебодиа-600 и у 60%, получавших комбинированное лечение. Среднее значение *конгестивного индекса* (CI) в воротной вене при монотерапии эналаприлом уменьшилось на 30,5%, при применении флебодиа-600 на 26,0% и при комбинированной терапии на 51,4%. При сопоставлении процентного изменения индекса застоя отмечена достоверная (p<0,05) разница между группами, получавшими моно- и комбинированную терапию. Снижение конгестивного индекса в воротной вене на 20% и более наблюдалось у 6 больных, получавших монотерапию эналаприлом, у 5 — монотерапию флебодиа-600 и у 9 — комбинированную терапию. *Воротно-селезеночный венозный индекс* (ВСВИ) у принимавших эналаприл + флебодиа-600 увеличился на 32,4% по сравнению с 18,4% при применении только эналаприла и на 10,4% — только флебодиа-600.

Комбинированная терапия уменьшала также индекс резистентности печеночной артерии (на 25%), что в комплексе со снижением объемного

венозного кровотока в селезенке способствует уменьшению спланхнического притока и внутрипеченочной сосудистой резистентности.

Таким образом, комбинированное применение эналаприла и флебодиа-600 при портальной гипертензии более эффективно, чем монотерапия.

Положительное влияние флебодиа-600 на печеночный кровоток, вероятно, обусловлено его венотонизирующим действием [11]. В результате уменьшения растяжимости и повышения тонуса вен, а также повышения резистентности капилляров препарат уменьшает венозный застой [1].

Как известно, ингибиторы АПФ, наряду со снижением портального давления, заметно уменьшают артериальное давление и скорость клубочковой фильтрации [8]. Поэтому применение данных лекарственных средств в терминальных стадиях цирроза считается опасным [9]. Увеличение синтеза и высвобождения норэпинефрина и угнетение активности катехолметилтрансферазы под влиянием диосмина [4] устраняет или ослабляет системное действие ингибиторов АПФ. В связи с этим комбинированное их применение возможно на всех стадиях ЦП.

В будущем при выяснении интимных механизмов развития портальной гипертензии будут разработаны новые стратегии медикаментозной терапии. Естественно, идеальным представляется то лекарство, которое будет уменьшать внутрипеченочное сосудистое сопротивление при одновременном сохранении или повышении печеночного кровотока [10]. Причем сосудорасширяющий эффект препарата должен быть избирательно гепатоселективным и не влиять на системное кровообращение.

Заключение

1. Комбинированное применение эналаприла и флебодиа-600 в терапии портальной гипертензии является наиболее эффективным.

2. Одновременное назначение эналаприла и флебодиа-600 снижает селезеночный венозный кровоток и уменьшает индекс резистентности печеночной артерии и тем самым восстанавливает спланхнический приток и внутрипеченочную сосудистую резистентность.

3. Кроме повышения тонуса венозных сосудов флебодиа-600 ослабляет системное действие ингибиторов АПФ на артериальное давление и скорость клубочковой фильтрации.

Список литературы

1. Кириенко А.И., Богачев В.Ю., Золотухин И.А., Голованова О.В. Полусинтетический диосмин (Флебодиа 600) в лечении хронической венозной недостаточности нижних конечностей // *Ангиология и сосудистая хирургия*. — 2006. — Т. 12, № 2. — С. 73–75.
2. Мансуров Х.Х. Портальная гипертензия и заболевания сосудов печени. — Душанбе, 2005. — 135 с.
3. Мироджов Г.К., Авезов С.А., Тухтаева Н.С. и др. Продолжительность жизни больных и прогностическое значение проявлений и осложнений цирроза печени // *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* — 2010. — Т. 20, № 5. — С. 27–32.
4. Покровский А.В., Сапелкин С.В. Производные полусинтетического диосмина в лечении больных с ХВН — результаты проспективного исследования с применением препарата флебодиа 600 // *Ангиология и сосудистая хирургия*. — 2005. — Т. 11, № 4. — С. 73–79.
5. Bataller R., Schwabe R.F., Choi Y.H. et al. NADPH oxidase signal transduces angiotensin II in hepatic stellate cells and is critical in hepatic fibrosis // *J. Clin. Invest.* — 2003. — Vol. 112. — P. 1383–1394.
6. Bosch J., Garcia-Pagan J.C. Complications of cirrhosis. I. Portal hypertension // *J. Hepatol.* — 2000. — Vol. 32 (suppl. 1). — P. 141–156.
7. D'Amico G., Pagliaro L., Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach // *Semin. Liver Dis.* — 1999. — Vol. 19. — P. 475–505.
8. Debernardi-Venon W., Barletti C., Alessandria C. et al. Efficacy of irbesartan, a receptor selective antagonist of angiotensin II, in reducing portal hypertension // *Dig. Dis. Sci.* — 2002. — Vol. 47. — P. 401–404.
9. Friedman S.L. The answer: angiotensin II. The question: what do inflammation, oxidant stress and fibrogenesis have in common // *J. Hepatol.* — 2004. — Vol. 40. — P. 1050–1052.
10. Laleman W., van Landeghem L., Wilmer A. et al. Portal hypertension: from pathophysiology to clinical practice // *Liver Int.* — 2005. — Vol. 25, N 6. — P. 1079–1090.
11. Rathbun S.W., Kirkpatrick A.C. Treatment of chronic venous insufficiency // *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med.* — 2007. — Vol. 9, N 2. — P. 115–126.
12. Villeneuve J.P., Pomier-Layrargues G., Infante-Rivard C. et al. Propanolol for the prevention of recurrent variceal rebleeding in cirrhosis: a controlled trial // *Hepatology*. — 1986. — Vol. 6. — P. 1239–1243.