

Зміни фармакокінетичних параметрів деяких лікарських засобів на тлі розвитку застійних явищ у печінці при хронічній серцевій недостатності



**О.В. Герасименко¹,
Ю.С. Рудик²,
Т.С. Сахарова¹**

Патогенетичні механізми розвитку хронічної серцевої недостатності (ХСН) зумовлюють застійні явища в системах нижньої порожнистої та портальної вени, що призводить до порушень метаболічних властивостей печінки. Це впливає на цілу низку змін фармакокінетичних параметрів лікарських засобів, які приймає хворий із ХСН та застійними явищами в печінці, таких як зниження кліренсу, збільшення періоду напіввиведення, загроза токсичних і дозозалежних побічних ефектів, зменшення активації «проліків».

В огляді наведено особливості фармакокінетики основних груп препаратів, що застосовуються для лікування ХСН згідно з національними стандартами та рекомендаціями ESC. Розглянуто препарати, фармакокінетика яких залежить від функціонального стану печінки: ті, що метаболізуються або активуються в печінці, зв'язуються з білками плазми та є ліпофільними. Також наведено літературні дані щодо клінічних досліджень лікарських засобів із зазначених груп у хворих на цироз печінки чи з іншими порушеннями функції печінки.

Встановлено, що призначення терапії хворому із ХСН потребує визначення функціонального стану печінки та рівня альбумінів плазми для вибору найбільш оптимального препарату за наявності застійних явищ у печінці. Однак недостатня кількість клінічних досліджень щодо змін фармакокінетичних параметрів лікарських засобів при застійних явищах у печінці зумовлює теоретичний підхід до вибору препарату для певного хворого із ХСН.

Ключові слова:

хронічна серцева недостатність, застійні явища в печінці, зміни фармакокінетики.

Хронічна серцева недостатність (ХСН) залишається складною медико-соціальною проблемою у зв'язку з дуже несприятливим прогнозом, значними економічними витратами на лікування та зниженням якості життя хворих [6, 38]. Від 1–2 % [50] до 7 % [14] населення всього світу страждають на ХСН. З віком цей показник зростає і після 65 років становить понад 10 % [38]. Поширеність ХСН в Україні серед населення віком 20–69 років становить 1,7 % [7]. Відповідно до даних сучасних епідеміологічних досліджень захворюваність на ХСН прогресивно зростає [30]. Це може бути пов'язано зі збільшенням середньої тривалості життя, застосуванням підтримувальної (симптоматичної) терапії або зростанням чинників розвитку ХСН, таких як артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, цукровий діабет, ожиріння, куріння та ін. [12, 22, 23]. Зниження смертності після перенесеного інфаркту міокарда з 50 % у минулому до 5 % на сьогоднішній

¹ Національний фармацевтичний університет, Харків

² ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», Харків

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

**Герасименко
Олена Володимирівна**
к. мед. н., доц. кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації

61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 27
Тел. (057) 706-30-59
E-mail: gerasimenkohelen@rambler.ru

Стаття надійшла до редакції
1 вересня 2014 р.

день завдяки інвазивним втручанням (коронароангіопластика, коронарне шунтування та ін.) також призводить до збільшення кількості хворих на ХСН [37].

ХСН — це не ізольоване явище: до патогенетичного механізму залучаються всі внутрішні органи, зокрема печінка [15]. При ХСН порушується насосна функція серця, що призводить до зменшення серцевого викиду та компенсаторного периферичного вазоспазму, затримки рідини у тканинах, тахікардії, задишки [24]. У патогенезі ХСН останнім часом багато уваги приділяють нейрогуморальним змінам, системному запаленню, оксидантному стресу [10]. Підвищений тиск у правих відділах серця призводить до збільшення тиску в нижній порожнистій вені, печінковій та портальній венах [24]. Компенсаторне розвантаження правих відділів серця відбувається за рахунок депонування крові в печінці (застійні явища в печінці). При лівошлуночковій недостатності зменшення серцевого викиду призводить до недостатності кровопостачання печінки. У результаті як правошлуночної, так і лівошлуночної серцевої недостатності відбуваються клініко-морфологічні зміни в печінці, такі як гіпоксія гепатоцитів, некроз та розвиток сполучної тканини в печінці [15]. Симптомами застійної печінки може бути біль у правому підбер'ї, невиражена жовтяниця, збільшення розмірів печінки, асцит, позитивний симптом Пleshа або гепатоюгулярний «рефлекс» (натиснення на ділянку збільшеної печінки посилює набухання шийних вен) [2].

Раніше в міжнародній класифікації хвороб (МКХ) існував діагноз «кардіальний цироз печінки», але його було вилучено із МКХ 10 перегляду, і сьогодні цей стан трактують як застійні явища в печінці чи правошлуночкову серцеву недостатність («застійна печінка»). У класифікації М.Д. Стражеска та В.Х. Василенка такі зміни відповідають ІІб–ІІІ стадії ХСН. У той же час згідно з Нью-Йоркською класифікацією ХСН (NYHA, 1994 р.) застійні явища в печінці не відповідають якомусь певному функціональному класу (ФК). А отже, прицільної уваги до порушень внутрішньопечінкового метаболізму під час призначення медикаментозної терапії хворому з ХСН не простежується.

Печінка, як відомо, — основний орган метаболізму лікарських засобів. Зрозуміло, що стан печінки впливає на фармакокінетичні параметри лікарських засобів, які приймає хворий із ХСН. Метаболічні властивості печінки при ХСН знижуються, що пов'язано із затримкою печінкового кровотока. Тому біодоступність «потікзалежних» препаратів підвищується. Наприклад, біо-

доступність лабеталолу зростає в 1,91 разу, ніфедипіну — в 1,78 разу, верапамілу — у 1,6 разу. Стосовно «ферментзалежних» лікарських засобів потрібно зауважити, що патофізіологічні зміни в печінці не мають певного впливу на їх біодоступність. Але більша кількість ліків мають як «потікзалежні», так і «ферментзалежні» властивості, і тому при застійних явищах у печінці кліренс більшості лікарських засобів знижується, а період напіввиведення — збільшується [9]. Таким чином, зростає загроза токсичних і дозозалежних побічних ефектів лікарських засобів, що приймає хворий із ХСН. До того ж у разі розвитку цирозу в печінці внаслідок ХСН знижується рівень альбуміну в плазмі крові, що призводить до зменшення зв'язування лікарських препаратів у крові та збільшення їх надходження до тканин (наприклад, при гіпоальбумінемії відбувається значне зростання вільної фракції фуросеміду [9]).

Зважаючи на середній похилий та літній вік хворих із ХСН [49], потрібно брати до уваги вікові зміни печінки, що можуть погіршувати дегенеративно-дистрофічні процеси в застійній печінці та впливати на фармакокінетичні параметри лікарських засобів, а саме: зниження активності ферментів печінки на тлі погіршення її кровопостачання, білок-твірної та дезінтоксикаційної функцій. Це призводить до зменшення метаболічного кліренсу СYP P-450-залежних препаратів (аміодарон, ніфедипін, варфарин, верапаміл та ін.) [9]. Крім того, репаративні властивості печінки з віком знижуються, тому застій у печінці зумовлює незворотні гістоморфологічні порушення у хворих із ХСН похилого та літнього віку.

Отже, застійні явища в печінці на тлі ХСН призводять:

- 1) до зниження її метаболічних властивостей, що характеризуються зниженням кліренсу більшості лікарських засобів (особливо ліпофільних, які метаболізуються в печінці) та збільшенням періоду їх напіввиведення, що збільшує загрозу токсичних і дозозалежних побічних ефектів лікарських препаратів;
- 2) до зменшення, за наявності порушення метаболічної функції печінки, ефекту «першого проходження», що зумовлює зниження активації «проліків»;
- 3) до зменшення, при гіпоальбумінемії на тлі застійних явищ при ХСН, зв'язування лікарських препаратів у крові та збільшення їх надходження до тканин, що також призводить до загрози токсичних і дозозалежних ефектів.

«Протокол надання медичної допомоги хворим із хронічною серцевою недостатністю» від

28.09.2010 р. Міністерства охорони здоров'я України [13] відповідає рекомендаціям Європейського товариства кардіологів (ESC) 2008 р. На сьогодні з'явилися нові рекомендації ESC 2012 р. щодо лікування ХСН. Тому вважаємо доцільним у контексті цього огляду розглянути фармакокінетичні властивості саме тих лікарських засобів, що були зазначені для лікування ХСН в останніх рекомендаціях.

Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESC) 2012 р. [35] до лікування ХСН мають бути залучені β -блокатори, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів, нітрати й гідралазін (в афроамериканців), блокатори рецепторів ангіотензину (БРА), івабрадин (новий препарат для лікування ХСН), діуретики, дигоксин та інші серцеві глікозиди, омега-3-поліненасичені жирні кислоти [21].

Для лікування коморбідної патології або додаткової терапії при ХСН можуть бути призначені антагоністи кальцію, статини (або інші гіполіпідемічні засоби), ацетилсаліцилова кислота, антикоагулянти, аміодарон, позитивні іотропні засоби [13].

Тому перш за все потрібно з'ясувати, як стан застійної печінки може вплинути на фармакокінетичні параметри основних груп препаратів, і чи необхідна корекція дози певних лікарських засобів для лікування ХСН в разі порушення функції печінки внаслідок застійних явищ.

Інгібітори АПФ — одна з груп препаратів, що найчастіше призначаються при ХСН. На сьогодні існує більше 10 різних інгібіторів АПФ. За фармакокінетичними параметрами вони поділяються на дві групи: первинно активні препарати (каптоприл і лізиноприл) і неактивні речовини, що утворюють активний метаболіт після біотрансформації в печінці (всі інші інгібітори АПФ) [8]. При зниженні ферментативних властивостей печінки в разі застійних явищ, а також на тлі вікових змін «проліки» не дають очікуваного терапевтичного ефекту [9].

Більшість ліпофільних інгібіторів АПФ зв'язані з білками плазми крові на 80–95 % (фозиноприл, квинаприл, беназеприл, трандолаприл, моєксиприл). При гіпоальбумінемії в пацієнтів із застійними явищами на тлі ХСН, особливо з «кардіальним цирозом печінки», доцільніше застосовувати такі інгібітори АПФ, що зв'язуються з білками плазми меншою мірою, — лізиноприл (5–10 %), периндоприл (20 %), еналаприл (30 %) [8].

Таким чином, при зниженні ферментативної активності печінки та гіпоальбумінемії внаслідок застійних явищ виправданим можна вважати

використання лізиноприлу (екскретується вивідково нирками [26]). Водночас недолік використання лізиноприлу — його низька біодоступність, що становить 25–29 % порівняно з еналаприлом — 60–70 % [32]; період напіввиведення лізиноприлу становить 7–13 год [26].

Інша група препаратів, що застосовуються при ХСН, особливо на тлі тахікардії, — β -блокатори. β -Блокатори були залучені ESC до лікування ХСН з 2004 р. на підставі виявлення їх здатності знижувати смертність та кількість госпіталізацій і покращувати прогноз у хворих із ХСН. Це було доведено в багатоцентрових рандомізованих дослідженнях: MDC (1993), US carvedilol HF Trial program (1996), CIBIS II (1999), MERIT HF (1999), COPERNICUS (2001), CAPRICORN (2001), SENIORS (2004) [35]. Згідно з рекомендаціями ESC 2012 р. карведилол, метопрололу сукцинат, бісопролол та небіволлол мають доказову базу стосовно лікування ХСН і введені до стандартної схеми терапії ХСН [35].

На сьогодні існує багато класифікацій β -блокаторів (селективні й неселективні, з вазодилативним ефектом і без нього, із внутрішньою симпатоміметичною активністю та без неї, за тривалістю дії) [31, 33]. Однак при порушенні функції печінки дуже важливе питання не фармакодинамічного ефекту, а ліпофільності чи гідрофільності β -блокаторів. Ліпофільні β -блокатори (небіволол, бетаксоллол, метопролол, бісопролол та ін.) всмоктуються у шлунково-кишковому тракті (ШКТ) та метаболізуються в печінці (80–100 %). Вони акумулюються в пацієнтів зі зниженим печінковим кровотоком, що обмежує їх призначення хворим із застійними явищами в печінці, а також обґрунтовує необхідність зменшення разової дози чи кратності прийому у хворих похилого віку та хворих із цирозом печінки. Бісопролол є ліпофільним на 50 %, він метаболізується в печінці, однак без участі цитохрому P-450 [31].

Гідрофільні β -блокатори (атенолол, надолол, соталола та ін.) мають триваліший період напіввиведення ($T_{1/2}$), ніж ліпофільні, не повністю та нерівномірно всмоктуються у ШКТ, екскретуються переважно нирками. Карведилол зв'язується з білками плазми та екскретується печінкою, небіволлол протипоказаний при порушенні роботи печінки. Існують дані, що β -блокатори протипоказані у хворих із цирозом печінки та рефрактерним асцитом [40]. Таким чином, особливості призначення β -блокаторів при застійних явищах у печінці на тлі ХСН залишаються дискусійним питанням.

Група антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів представлена двома основними пре-

паратими — неселективним спіронолактоном та селективним еплереноном (похідний спіронолактону). Неселективність спіронолактону виявляється антипрогестеронною та антиандрогенною побічними діями [43]. Спіронолактон рекомендують на тяжких і термінальних стадіях ХСН, а еплеренон — на легкій та помірній стадії ХСН [43]. Потрібно зауважити, що застійні явища в печінці із порушенням її функції відбуваються частіше на тлі тяжкої ХСН.

Період напіввиведення спіронолактону становить 1,4 год (при застійних явищах у печінці зростає у 5 разів), у печінці він метаболізується до трьох активних метаболітів, період напіввиведення яких становить 13,8–16,5 год [43]. Як спіронолактон, так і його активні метаболіти на 90 % зв'язуються з білками плазми. Тобто при гіпоальбумінемії внаслідок похилого віку чи порушення функції печінки денна доза має бути зменшена [3]. Екскреція спіронолактону відбувається із сечею (53 %) та із жовчю (20 %) [20].

Період напіввиведення еплеренону — 4–6 год [43]. Еплеренон зв'язується з білками плазми на 49 %, метаболізується в печінці за допомогою цитохрому Р-450, однак не інгібує систему ізоферментів цитохрому Р-450. Елімінація відбувається із сечею (67 %) та із жовчю (32 %) [18]. Деякі автори вважають, що дозу еплеренону при ХСН в осіб похилого віку та при порушеннях печінкового метаболізму потрібно зменшувати [3].

Існують роботи, що вказують на особливості фармакокінетики зазначеної групи ліків в осіб чоловічої та жіночої статі. У проведеному експериментальному дослідженні еплеренону на щурах виявлено, що максимальна концентрація в крові (C_{max}) та біодоступність еплеренону у щурів самиць значно вища, ніж у щурів самців, а період напіввиведення ($T_{1/2}$) — значно менший [19].

На підставі проведеного аналізу літературних даних варто зауважити, що клінічних робіт щодо особливостей використання антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів у хворих із застійними явищами в печінці на тлі ХСН на сьогодні недостатньо. Який саме препарат цієї групи було б доцільніше використовувати, не зовсім зрозуміло. Однак денну дозу як спіронолактону, так і еплеренону потрібно зменшувати в зазначеному клінічному стані, а також прицільніше стежити за можливими ускладненнями у вигляді гіперкаліємії [3].

Нітрати і гідралазин рекомендовані як засоби терапії першої лінії для лікування ХСН в афроамериканців, що було доведено в низці багаточентрових рандомізованих досліджень, таких як V-HeFT I (Vasodilator Heart Failure Trial), V-HeFT II, A-HeFT (African-American Heart

Failure Trial) [35]. Однак їх використовують і в пацієнтів європеїдної раси для лікування ХСН, а також як антиангінальних засобів для лікування стенокардії, яка часто спостерігається в пацієнтів із ХСН.

Група нітратів представлена насамперед нітрогліцерином, ізосорбїду динітратом та ізосорбїду мононітратом. При сублінгвальному, трансдермальному та внутрішньовенному шляху введення нітрогліцерину минається ефект першого проходження через печінку й біодоступність досягає 100 %. Виводиться нітрогліцерин нирками [9]. Тому фармакокінетичні параметри нітрогліцерину не залежать від стану печінки.

Ізосорбїду динітрат має дуже низьку біодоступність (10–20 %) і в печінці метаболізується до двох активних метаболітів — ізосорбїду-5-мононітрату та ізосорбїду-2-мононітрату. Перший з них відомий як самостійний препарат — ізосорбїду мононітрат. Він має високий нирковий кліренс, а його біодоступність становить 100 % та не залежить від стану печінки [9], що обґрунтовує доцільність його використання в пацієнтів із застійними явищами в печінці на тлі ХСН.

Ефективність гідралазину пояснюється швидкістю реакції ацетилювання, що зумовлено генетично (можливе пояснення ефективності комбінації нітратів з гідралазином в афроамериканців). Елімінація гідралазину залежить від печінкового кровотока. Зважаючи, що кліренс гідралазину вищий за печінковий кровотік, він також має непечінкові шляхи метаболізму [5]. Існують повідомлення про гепатотоксичність гідралазину [27, 44].

Отже, фармакокінетичні параметри ізосорбїду мононітрату та нітрогліцерину свідчать на користь їх використання для лікування ХСН за наявності печінкової недостатності внаслідок застійних явищ, а призначення гідралазину в цієї групи хворих більшість авторів вважає недоцільним [27, 44].

БРА (саргани) з погляду фармакокінетики поділяють на ті, що мають власну фармакологічну дію та активні метаболіти (лозартан, валсартан, ірбесартан, телмісартан, епросартан) і «проліки» (кандесартан, олмесартан) [8]. Останні перетворюються на активні метаболіти у процесі біотрансформації, тому їх застосування в разі значного порушення функції печінки може бути нераціональним [9].

Елімінація більшості БРА (валсартан, телмісартан, епросартан) відбувається печінковим шляхом [8], тому при застійних явищах у печінці на тлі ХСН відбувається їх кумуляція, що потребує зменшення дози чи відміни цих препаратів [45]. Інші БРА мають нирковий шлях

екскреції, наприклад, активний метаболіт лозартану E-3174, ірбесартан, кандесартан та олмесартан [8]. Застосування кандесартану призводить до незначного збільшення періоду його напіввиведення при порушеннях функції печінки та не потребує зменшення дози [28]. У разі використання олмесартану в пацієнтів із печінковою недостатністю відбувається компенсаторне збільшення його ниркової екскреції [47]. Найдоцільнішим в обговорюваній клінічній групі є використання ірбесартану [34] та лозартану [42], так як порушення печінкового метаболізму не впливає на їх фармакокінетику. В осіб похилого віку, які становлять більшість серед пацієнтів із ХСН, фармакокінетика зазначених препаратів не змінюється.

Період напіввиведення лозартану малий (1,3–2,5 год), однак його активний метаболіт E-3174 має триваліший період напіввиведення (6–9 год), а також тривалу зворотню взаємодію з ангіотензиновими рецепторами, завдяки чому його можна приймати 1 раз на добу [8]. Ірбесартан має найбільш тривалий період напіввиведення (11–20 год). Його також застосовують 1 раз на добу. Окрім того, ірбесартан має найбільшу біодоступність (60–85 %) та найменшою мірою зі всіх БРА зв'язується з білками плазми [8]. Таким чином, враховуючи фармакокінетичні особливості препаратів з групи БРА, для лікування ХСН за наявності виражених застійних явищ у печінці та печінкової недостатності особливий інтерес становлять ірбесартан [34] та лозартан [42].

Івабрадин — це єдиний препарат, що селективно та специфічно інгібує I_r-канали синусового вузла серця. Він швидко та повністю всмоктується у ШКТ, його біодоступність становить 40 %, зв'язується з білками плазми на 70 %, T_{1/2} складає 11 год. У печінці активується його метаболіт S-18982, який має ті ж самі терапевтичні властивості. Він становить 40 % від загальної активності препарату. Івабрадин метаболізується в печінці на 80 %, а 20 % складає нирковий кліренс [39].

Лікарські препарати, що інгібують Сур3А4 (цитохром печінки), призводять до зниження біодоступності івабрадину [29]. Наприклад, антиаритмічний засіб фенітоїн, що може бути використаний у хворих із ХСН, знижує біодоступність івабрадину на 70 % [46].

Досліджень щодо використання івабрадину при порушенні метаболізму в печінці в літературних джерелах недостатньо. Але, зважаючи на велику роль печінкових ферментів у метаболізмі самого препарату та активації його метаболіту S-18982, дані стосовно взаємодії з препаратами,

що блокують печінкові цитохроми, можна заострити увагу на обережності застосування івабрадину у хворих із печінковою недостатністю на тлі ХСН. Окрім того, гіпоальбумінемія в таких хворих буде призводити до накопичення препарату у плазмі крові, що може зумовити токсичні ефекти та передозування.

Діуретики — це основні препарати, що найбільш ефективно дають змогу зменшити перенавантаження об'ємом при ХСН. За сучасною класифікацією, діуретики поділяють на петльові (фуросемід, буметанід, торасемід, етакринова кислота), тiazидові — сульфаніламід (хлорталідон, клопамід), тiazидові (гідрохлортiazид, бендрофлуметiazид) та тiazидоподібні (метолазон, індапамід), калійзберігальні — антагоністи альдостерону (спіронолактон, еплерон) і такі, що не взаємодіють з рецепторами альдостерону (тріамтерен, амілорид), інгібітори карбоангідрази (ацетазоламід — призначаються дуже рідко для лікування резистентних до діуретиків випадків ХСН), осмотичні (манітол) [41].

Фуросемід — петльовий діуретик, який найчастіше призначають при ХСН, а буметанід і торасемід вважаються його альтернативою [41]. При ХСН пікова концентрація фуросеміду знижується майже вдвічі порівняно зі здоровими особами [16]. Цей же феномен спостерігається при цирозі печінки [25]. Порушення абсорбції в таких пацієнтів, можливо, зумовлено набряком слизових шлунка та дванадцятипалої кишки й уповільненням їх моторики, де відбувається всмоктування петльових діуретиків [25]. Такі зміни не спостерігаються в разі внутрішньовенного введення фуросеміду. Торасемід має більшу біодоступність (79–91 %), ніж фуросемід (30–80 %) [1]. Усі петльові діуретики на 98–99 % зв'язуються з білками плазми. При гіпоальбумінемії порушується зв'язування петльових діуретиків з білками плазми, збільшується об'єм їх розподілення в організмі, зростає швидкість їх елімінації [9]. Торасемід метаболізується в печінці й лише на 25 % виводиться нирками в незмінному стані. Фуросемід і буметанід, навпаки, на 60–65 % мають нирковий шлях елімінації. Торасемід більш ліпофільний, ніж фуросемід [1].

Останнім часом з'являються нові дослідження, що доводять більш значну клінічну ефективність торасеміду в лікуванні ХСН, ніж фуросеміду [36, 48]. При цирозі печінки концентрація і період напіввиведення торасеміду збільшуються у 2,5 разу, а ниркова елімінація досягає 80 % [17].

Гідрохлортiazид зв'язується з білками плазми на 40 % порівняно з бендрофлуметiazидом, що зв'язується на 90 %. Гідрохлортiazид не метаболізується в організмі та виводиться нирками,

Таблиця. Фармакокінетичне обґрунтування вибору препарату для лікування ХСН на тлі застійних явищ у печінці

Рекомендація ESC 2013 р.	Доцільний препарат	Особливості фармакокінетики
Інгібітори АПФ	Лізиноприл	Активний препарат, екскретується нирками, зв'язується з білками плазми лише на 5—10 %
β-Блокатори	?	Усі β-блокатори, зазначені в схемі лікування ХСН, ліпофільні та метаболізуються в печінці.
	Бісопролол?	Однак бісопролол ліпофільний на 50 %, його метаболізм відбувається в печінці без участі Р-450
Антагоністи альдостеронових рецепторів	Спіронолактон (знижена доза)	$T_{1/2}$ спіронолактону зростає в 5 разів при застійних явищах у печінці, метаболізується в печінці до 3 активних метаболітів, на 90 % зв'язується з білками плазми, екскретується із сечею (53 %) та жовчю (20 %).
	Еплеренон (знижена доза)	Еплеренон зв'язується з білками плазми на 49 %, елімінація із сечею (67 %) та жовчю (32 %). Спіронолактон рекомендований при ХСН III—IV ФК, еплеренон при I—II ФК
Нітрати та гідралазин	Ізосорбїду мононітрат Нітрогліцерин	Активний препарат, біодоступність 100 %, має високий нирковий кліренс. Біодоступність 100 %, при сублінгвальному, трансдермальному та в/в шляху введення минається ефект першого проходження, екскретується нирками. Гідралазин гепатотоксичний
Блокатори рецепторів ангіотензину II	1— Ірберсартан	Активний препарат, екскретується нирками, має найбільшу біодоступність (60—85 %) та найменше зі всіх БРА зв'язується з білками плазми, $T_{1/2}$ 11—20 год.
	2— Лозартан	Активний препарат, $T_{1/2}$ 1,3—2,5 год, але його активний метаболіт Е-3174 має $T_{1/2}$ 6—9 год, екскретується нирками
Івабрадин	Івабрадин?	Біодоступність 40 %, зв'язується з білками плазми на 70 %, у печінці активується його метаболіт S-18982, який становить 40 % його активності, метаболізується в печінці на 80 %, лікарські препарати, що інгібують цитохром печінки, призводять до зниження біодоступності
Діуретики — петльові — калійзберігальні — тіазидові	Фуросемід в/в	Усі петльові діуретики зв'язуються з білками плазми на 98—99 %, при гіпоальбумінемії відбувається значне зростання їх вільної фракції. При ХСН, цирозі печінки пікова концентрація фуросеміду знижується вдвічі завдяки порушенням абсорбції, при в/в введенні такі зміни не спостерігаються, 60—65 % нирковий шлях елімінації, менш ліпофільний, ніж торасемід, біодоступність 30—80 %.
		Торасемід
	Буметанід	60—65 % нирковий шлях елімінації, менш ліпофільний, ніж торасемід. Див. антагоністи альдостеронових рецепторів.
	— гідрохлортіазид	Зв'язується з білками плазми на 40 %, екскретується нирками, біодоступність 65—75 %, $T_{1/2}$ 9 год
Дигоксин	Дигоксин	Помірно ліпофільний, має нирковий шлях елімінації, біодоступність 40—80 %, зв'язується з білками на 20—25 %, $T_{1/2}$ 36—48 год
Омега-3-поліненасичені жирні кислоти	?	Фармакокінетика не вивчалася

а бендрофлуметіазид на 70 % метаболізується в печінці. Період напіввиведення гідрохлортіазиду становить 9 год, а біодоступність 65—75 % [16].

Таким чином, використання петльових діуретиків (фуросеміду, торасеміду й буметаніду) доцільне за наявності застійних явищ у печінці на тлі ХСН, навіть при цирозі печінки. У разі резистентності до терапії петльовими діуретиками рекомендується додавати калійзберігальні діуретики (антагоністи альдостерону) та тіазидові чи тіазидоподібні діуретики [1].

Серцеві глікозиди призначають при ХСН, насамперед за наявності миготливої аритмії. Фармакокінетика серцевих глікозидів залежить

від їх ліпофільних чи гідрофільних властивостей [11]. Найтоксичніші для печінки неполярні жиророзчинні глікозиди (дигітоксин і β-ацетилдигітоксин). Вони швидко всмоктуються, на 97 % зв'язуються з білками плазми, їх біодоступність майже 100 %, мають печінковий шлях елімінації і найбільш тривалий період напіввиведення (до 7 днів).

Зазначений у схемі терапії ХСН згідно з рекомендаціями ESC 2013 р. дигоксин варто зарахувати до помірно розчинних у жирах. Він має нирковий шлях елімінації, біодоступність 40—80 %, період напіввиведення 36—48 год та зв'язується з білками на 20—25 % [4]. Тобто застійні явища в печінці на тлі ХСН та гіпоаль-

бумінемія не впливатимуть на фармакокінетичні параметри дигоксину.

Полярні гідрофільні глікозиди (строфантин, коргликон) мають дуже низьку біодоступність, тому назначаються внутрішньовенно, майже не зв'язуються з білками плазми, виводяться нирками. Однак вони не ввійшли до стандарту терапії ХСН [35].

Наукових даних щодо використання омега-3-поліненасичених жирних кислот при порушеннях печінкового метаболізму, застійних явищах у печінці на тлі ХСН, особливостей фармакокінетики при печінковій недостатності на сьогодні недостатньо. Зазначена група потребує подальшого дослідження щодо можливості використання у хворих із застійними явищами в печінці на тлі ХСН.

Таким чином, за результатами клінічних досліджень та огляду літератури даних про особливості фармакокінетики лікарських препаратів при застійних явищах у печінці на тлі ХСН, що зазначені у стандартних схемах терапії згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів та національними стандартами, на сьогодні недостатньо. Які саме зміни фармакокінетичних параметрів відбуваються при метаболіч-

них порушеннях у печінці, можливо припустити на підставі аналізу їх фармакокінетичних властивостей (див. таблицю). Це обґрунтовує доцільність проведення подальших клінічних досліджень у хворих із ХСН з ознаками застійних явищ у печінці.

Висновки

1. Унаслідок застійних явищ у печінці на тлі ХСН відбуваються зміни фармакокінетичних параметрів усіх груп лікарських препаратів, що зазначені в сучасних схемах лікування ХСН.

2. Під час призначення терапії хворим із ХСН доцільно перевіряти рівень індикаторних ферментів функціонального стану печінки для визначення рівня метаболічних порушень, застійних явищ та ознак печінкової недостатності, а також рівня альбумінів плазми крові.

3. Вибір препаратів для лікування ХСН за наявності застійних явищ потрібно проводити з урахуванням фармакокінетичних властивостей, зважаючи на їх ліпофільність чи гідрофільність, зв'язування з білками плазми, ефект першого проходження через печінку, шляхи метаболізму та печінковий кліренс, можливих гепатотоксичних властивостей.

Список літератури

- Амосова К.М. Петлевые диуретики в лечении хронической сердечной недостаточности: новые возможности // Серце і судини.— 2005.— № 4.— С. 8—14.
- Ананченко В.Г. и др. Внутренние болезни: руководство к практическим занятиям по госпитальной терапии: Учеб. пособие / Под ред. Л.И. Дворецкого.— 2010.— 456 с.
- Беловол А.Н., Князькова И.И. Антагонисты минералокортикоидных (альдостероновых) рецепторов в лечении хронической сердечной недостаточности // Здоров'я України.— 2009.— XI.— С. 50—53 [Електронний ресурс].— Режим доступа: www.health-ua.com.
- Беловол А.Н., Князькова И.И. Клиническая фармакология сердечных гликозидов // Новости медицины и фармации.— 2012.— № 3 (401).
- Беловол А.Н., Князькова И.И., Периферические вазодилаторы при сердечной недостаточности // Практическая ангиология.— 2010.— № 8 (37) [Електронний ресурс].— Режим доступа: http://angiology.com.ua/article/349.html.
- Воронков Л.Г., Луцак О.О., Бабич П.М., Ляшенко А.В. Предикторы якості життя у хворих з хронічною серцевою недостатністю // Укр. мед. часопис.— 2011.— № 3 (83).— С. 86—88 [Електронний ресурс].— Режим доступа: www.umj.com.ua.
- Горбась І.М., Воронков Л.Г. Епідеміологічні аспекти хронічної серцевої недостатності у дорослого населення України // Укр. кардіол. журн.— № 4.— 2008 [Електронний ресурс].— Режим доступа: http://www.ukrcardio.org/journal.php/article/246.
- Добровольский А.В. Клиническая фармакология ингибиторов АПФ и блокаторов АТ₁-ангиотензиновых рецепторов— какие уроки можно из нее извлечь // Рус. мед. журн.— 2006.— Т. 14 (№ 20).— С. 1443—1450.
- Клиническая фармакокинетика: теоретические, прикладные и аналитические аспекты: руководство / Под ред. В.Г. Кукуеса.— 2009.— 432 с.
- Курилів Г.М. Імунозалежні механізми патогенезу хронічної серцевої недостатності // Галицький лікарський вісник.— 2009.— Т. 16, № 4.— С. 135—138.
- Малая Л.Т., Макаревич И.Ф., Ковганенко Н.В., Горб Ю.Г. Сердечные гликозиды.— Харьков: Основа, 1996.— 462 с.
- Медико-соціальні аспекти хвороб системи кровообігу: Аналітично-статистичний посібник / За ред. В.М. Коваленка, В.М. Корнацького.— К., 2009.— 146 с.
- Протокол надання медичної допомоги хворим із хронічною серцевою недостатністю від 28.09.2010, Наказ МОЗ України від 03.07.2006 № 436 // [Електронний ресурс].— Режим доступа: http://cardiolog.com.ua/2010/09/28/protokol-nadannya-medichnoyi-dopomogi-xvorim-iz-xronichnoyu-sercevoyu-needostatnistyu.html.
- Фомин И.В. Эпидемиология хронической сердечной недостаточности в Российской Федерации // Хроническая сердечная недостаточность (Агеев Ф.Т. и соавт.).— М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.— С. 7—77.
- Alvarez A.M., Mukherjee D. Liver abnormalities in Cardiac Disease and Heart Failure // Int. J. Angiol.— 2011.— Vol. 20 (3).— P. 135—142.
- Brater D.C. Diuretic Therapy // N. Engl. J. Med.— 1998.— Vol. 339, N 6.— P. B387-B395.
- Brunner G., von Bergmann K., Hacker W. et al. Comparison of diuretic effects and pharmacokinetics of torasemid and furosemid after a single oral dose in patients with hydroppically decompensated cirrhosis of the liver // Drug Res.— 1998.— Vol. 38.— P. 176—179.
- Cook C.S., Berry L.M., Bible R.H. et al. Pharmacokinetics and metabolism of [14C] eplerenone after oral administration to humans // Drug Met. and Disp.— 2003.— Vol. 31, N 11.— P. 1448—1455.
- Cook C.S., Zhang L., Ames G.B. et al. Single- and repeated-dose pharmacokinetics of eplerenone, a selective aldosterone receptor blocker, in rats // Xenobiotica.— 2003.— Vol. 33 (3).— P. 305—321.
- Delyani J.A. Mineralocorticoid receptor antagonists: the evolution of utility and pharmacology // Kidney INT.— 2000.— Vol. 57.— P. 1408—1411.
- Ferrari R., Harse D.J. The Challenge of Optimal Heart Failure Management: Present and Future // Dialog. in Cardiovasc. Med.— 2011.— Vol. 16, N 2.— P. 81—140.
- Ford E.S., Ajani U.A., Croft J.B. et al. Explaining the decrease in US deaths from coronary disease, 1980—2000 // N. Engl. J. Med.— 2007.— Vol. 356.— P. 2388—2398.

23. Ford E.S. Trends in mortality from all causes and cardiovascular disease among hypertensive and nonhypertensive adults in the United States // *Circulation*.— 2011.— Vol. 123.— P. 1737—1744.
24. Fouad Y.M., Yehia R. Hepato-cardiac disorders // *World J. Hepatol.*— 2014.— Vol. 6 (1).— P. 41—54.
25. Fredrick M.J., Pound D.C., Hall S.D., Brater D.C. Furosemide absorption in patient with cirrhosis // *Clin. Pharmacol. Ther.*— 1991.— Vol. 49.— P. 241—247.
26. Gomez H.J., Cirillo V.J., Moncloa F. The clinical pharmacology of lisinopril // *J. Cardiovasc. Pharmacol.*— 1987.— Vol. 9 (Suppl. 3).— P. S27—34.
27. Hassan A., Hammad R., Cucco R., Niranjani S. Hydralazine-induced cholestatic hepatitis // *Am. J. Ther.*— 2009.— Vol. 16, N 4.— P. 371—373.
28. Hoogkamer J.F., Kleinbloesem C.H., Ouwkerk M., et al. Pharmacokinetics and safety of candesartan cilexetil in subjects with normal and impaired liver function // *Eur. J. Clin. Pharmacol.*— 1998.— Vol. 54 (4).— P. 341—345.
29. Jakson J.M. Ivabradine— a novel treatment for chronic stable angina // *Drug in Context*.— 2008.— Vol. 4 (2).— P. 135—152.
30. Jhund P.S., Macintyre K., Simpson C.R. et al. Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5,1 million people // *Circulation*.— 2009.— Vol. 119.— P. 515—523.
31. Khan M.G. Beta-blockers // *Cardiac drug therapy*.— 7-th ed.— New Jersey Humana Press Inc, 2007.— 405 p.
32. Kubo S.H., Cody R.J. Clinical pharmacokinetics of the angiotensin converting enzyme inhibitors. A review // *Clin. Pharmacokinet.*— 1985.— Vol. 10 (5).— P. 377—391.
33. Mansor A.H., Kaul U. Beta-blockers in Cardiovascular Medicine // *Suppl. of JAPI*.— 2009.— Vol. 57.— P. 7—12.
34. Marino M.R., Langenbacher K.M., Raymond R.H. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of irbesartan in patients with hepatic cirrhosis // *J. Clin. Pharmacol.*— 1998.— Vol. 38 (4).— P. 347—356.
35. McMurray J.J.V., Adamopoulos S., Anker S.D. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // *Eur. Heart. J.*— 2012.— Vol. 33.— P. 1787—1847.
36. Murray M.D., Deer M.U., Ferguson J.A. et al. Open-label randomized trial of torasemide compared with furosemide therapy for patients with heart failure // *Am. J. Med.*— 2001.— Vol. 111.— P. 513—520.
37. Pink J. The role of Cardiac Surgery in Treatment of Chronic Heart Failure // *Physiol. Res.*— 2009.— Vol. 58 (Suppl. 2).— P. 167—169.
38. Roger V.L. Epidemiology of Heart Failure // *Circ. Res.*— 2013.— Vol. 113 (6).— P. 646—659.
39. Rushworth G.F., Lambrakis Ph., Leslie S.J. Ivabradine: a new rate-limiting therapy for coronary artery disease and heart failure // *Ther. Adv. Drug. Saf.*— 2010.— Vol. 2.— P. 19—28. <http://taw.sagepub.com>.
40. Serste T., Melot C., Francoz C. et al. Deleterious effects of beta-blockers on survival in patients with cirrhosis and refractory ascites // *Hepatology*.— 2010.— Vol. 52 (3).— P. 1017—1022.
41. Shah S.U., Anjum S., Littler W.A. Use of diuretics in cardiovascular diseases: heart failure // *Postgrad. Med. J.*— 2004.— Vol. 80.— P. 201—205.
42. Sica D.A., Gehr T.W., Ghosh S. Clinical pharmacokinetics of losartan // *Clin. Pharmacokinet.*— 2005.— Vol. 44 (8).— P. 797—814.
43. Struthers A., Krum H., Williams G.H. A comparison of the aldosterone-blocking agents eplerenone and spironolactone // *Clin. Cardiol.*— 2008.— Vol. 31.— P. 153—158.
44. Stumpf J.L. Fatal Hepatotoxicity Induced by Hydralazine or Labetalol // *Pharmacotherapy*.— 1991.— Vol. 11, N 5.— P. 415—418.
45. Tenero D., Martin D., Chapelisky M. et al. Effect of hepatic disease on the pharmacokinetics and plasma protein binding of eprosartan // *Pharmacotherapy*.— 1998.— Vol. 18 (1).— P. 42—50.
46. Vlase L., Popa A., Neag M. et al. Pharmacokinetic Interaction between Ivabradine and Phenytoin in Healthy Subjects // *Clin. Drug Investig.*— 2012.— Vol. 32 (8).— P. 533—538.
47. Von Bergmann K., Laeis P., Puchler K. et al. Olmesartan medoxomil: influence of age, renal and hepatic function on the pharmacokinetics of olmesartan medoxomil // *J. Hypertens. Suppl.*— 2001.— Vol. 19 (1).— P. S33—40.
48. Wargo K.A., Banta W.M. A comprehensive review of the loop diuretics: should furosemide be first line? // *Pharmacother.*— 2009.— Vol. 43 (11).— P. 1836—1847.
49. Yazdanyar A., Newman A.B. The burden of Cardiovascular Disease in the Elderly: Morbidity, Mortality, and Costs // *Clin. Geriatr. Med.*— 2009.— Vol. 25 (4).— P. 563—577.
50. Zannad F., Agrinier N., Alla F. Heart failure burden and therapy // *EP Europace*.— 2009.— Vol. 11 (Suppl. 5).— P. V1—V9.

Е.В. Герасименко¹, Ю.С. Рудык², Т.С. Сахарова¹

¹ Национальный фармацевтический университет, Харьков

² ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», Харьков

Изменения фармакокинетических параметров некоторых лекарственных средств на фоне развития застойных явлений в печени при хронической сердечной недостаточности

Патогенетические механизмы развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) обуславливают застойные явления в системах нижней полой и портальной вены, что приводит к нарушениям метаболических свойств печени. Это влияет на целый ряд изменений фармакокинетических параметров лекарственных средств, которые принимает больной с ХСН и застойными явлениями в печени, таких как снижение клиренса, увеличение периода полувыведения, угроза токсичных и дозозависимых побочных эффектов, уменьшение активации «пролекарства».

В данном обзоре приведены особенности фармакокинетики основных групп препаратов, используемых для лечения ХСН согласно национальным стандартам и рекомендациям ESC. В статье рассмотрены препараты, фармакокинетика которых зависит от функционального состояния печени: те, которые метаболизируются или активируются в печени, связываются с белками плазмы и являются липофильными. Также приведены литературные данные о клинических исследованиях лекарственных средств из указанных групп у больных с циррозом печени или с другими нарушениями функции печени.

Установлено, что назначение терапии больному с ХСН требует определения функционального состояния печени и уровня альбуминов плазмы для выбора наиболее оптимального препарата при наличии застойных явлений в печени. Однако недостаточное количество клинических исследований относительно изменений фармакокинетических параметров лекарственных средств при застойных явлениях в печени обуславливает теоретический подход к выбору препарата для данного больного с ХСН.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, застойные явления в печени, изменения фармакокинетики.

O.V. Gerasymenko¹, Yu.S. Rudyk², T.S. Saharova¹

¹National University of Pharmacy, Kharkiv

²SI «National Institute of Therapy named after L.T. Mala of the NAMS of Ukraine», Kharkiv

The changes in pharmacokinetic parameters of some medicinal products due to develop of liver congestion in chronic heart failure

The pathogenetic mechanisms of chronic heart failure (CHF) stipulate the progression of congestion in the vena cava inferior and vena portae, resulting in the metabolic liver dysfunction. This affects a number of changes of pharmacokinetic parameters of the drugs that the patient with CHF and liver congestive takes, such as clearance decreases, increase half-life, and toxic and dose-depending side effects, reduction of «pro-drugs» activation.

This review presents characteristics of pharmacokinetics of the major groups of medicinal products, used for the treatment of CHF according to national standards and recommendations of the ESC. The consideration has been performed for the agents with pharmacokinetics, depending on the functional liver state, in particular of preparations, metabolized or activated in the liver, bind to plasma proteins and which are lipophilic. Moreover, the literature data from clinical trials has been presented, suggesting the use of these categories of medicinal products in patients with liver cirrhosis or other liver dysfunction.

It has been established that treatment of patients with CHF required the determination of the functional state of the liver and plasma albumin level to select the most appropriate drug in the presence of liver congestion. However, an insufficient number of clinical studies regarding the changes of the pharmacokinetic parameters of drugs in liver congestion, results in the theoretical approach to the choice of drug for the CHF patient.

Key words: chronic heart failure, liver congestion, changes in pharmacokinetics.