

## АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА В КОРРЕКЦИИ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ

Е. Л. Красавцев, А. В. Сенникова

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

*В обзоре приведены современные данные по проблеме профилактики кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода (ВРВП) с помощью различных адренергических средств. Освещены доказательства связи полиморфизмов гена b2-адренорецептора (ADRB2) с более значимым снижением градиента печеночно-венозного давления (ГПВД) в ответ на лечение неселективными бета-адреноблокаторами.*

**Ключевые слова:** цирроз печени, портальная гипертензия, полиморфизм, лечение.

## ADRENERGIC AGENTS IN CORRECTION OF PORTAL HYPERTENSION IN CIRRHOSIS OF THE LIVER

E. L. Krasavtsev, A. V. Sennikova

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

*The review identifies modern data on the prevention of bleeding from esophageal varices using various adrenergic agents. The evidence of the association of beta-2 adrenergic receptor (ADRB2) gene polymorphisms with a more significant decrease in the hepatic venous pressure gradient (HVPG) in response to the treatment with non-selective beta-blockers is provided.*

**Keywords:** cirrhosis, portal hypertension, polymorphism, treatment.

### Автор, ответственный за переписку:

Красавцев Евгений Львович, д-р мед. наук, доц.; Гомельский государственный медицинский университет;  
e-mail: e\_krasavtsev@mail.ru

### Corresponding author:

Krasavtsev Eugene, PhD, MD (Medicine), Associate Professor; Gomel State Medical University;  
e-mail: e\_krasavtsev@mail.ru

### Для цитирования:

Красавцев, Е. Л. Адренергические средства в коррекции портальной гипертензии при циррозе печени / Е. Л. Красавцев, А. В. Сенникова // Гепатология и гастроэнтерология. 2020. Т. 4, № 1. С. 12-14. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2020-4-1-12-14>

### For citation:

Krasavtsev EL, Sennikova AV. Adrenergic agents in correction of portal hypertension in cirrhosis of the liver. Hepatology and Gastroenterology. 2020;4(1):12-14. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2020-4-1-12-14>

### Введение

Цирроз печени – полифакторное прогрессирующее заболевание, характеризующееся значительным снижением количества функционирующих гепатоцитов, нарастающим фиброзом (замещением соединительной тканью), перестройкой нормальной структуры печени и развитием в последующем печёночной недостаточности и портальной гипертензии (ПГ) [1].

В настоящее время в мире заболеваемость циррозом печени (ЦП) составляет 20-40 больных на 100 тыс. населения, и этот показатель неуклонно растёт [2]. Один из ведущих синдромов, характерных для ЦП, – ПГ. ПГ – часто встречающийся клинический синдром, который с точки зрения нарушения гемодинамики характеризуется патологически увеличенным градиентом давления в воротной вене (разность давления в воротной и нижней полой вене). ПГ приводит к образованию портосистемных коллатералей, через которые отводится часть кровотока из воротной вены в системный кровоток в обход печени. ПГ служит также причиной развития таких осложнений, как кровотечение из варикозно-рас-

ширенных вен пищевода (ВРВП), асцит, печеночная энцефалопатия [3].

В настоящее время тактика лечения ПГ связана с наличием и степенью ВРВП. Выявлена хорошая корреляция между характером ВРВП пищевода и градиентом печеночно-венозного давления. Градиент печеночно-венозного давления в свою очередь – «золотой стандарт» для определения ПГ. Для снижения портального давления и профилактики кровотечения из ВРВП пищевода в настоящее время используются пероральные неселективные бета-блокаторы (НББ). В то же время при острых кровотечениях показано внутривенное введение соматостатина, октреотида или терлипессина. Тем не менее, не все пациенты достигают гемодинамического ответа на лечение. Таким образом, в проводимых в настоящее время исследованиях ведется интенсивный поиск причинно-следственной связи неэффективности фармакотерапии и новых вариантов лечения ПГ [4].

**Цель исследования** – анализ научных обзоров и литературных источников по влиянию адренергических средств на коррекцию ПГ при ЦП.

### Материал и методы

Для поиска научных публикаций применялись базы данных PubMed, РИНЦ, поисковая система Google Scholar, а также пристатейные списки литературы.

### Результаты и обсуждение

Известно, что в основе развития гемодинамического компонента при ПГ лежат спланхническая артериальная вазодилатация и повышение внутрипеченочной сосудистой резистентности, которые в значительной мере опосредуются через адренергические рецепторы. Эти механизмы объясняют эффективность бета-адреноблокаторов (БАБ) в коррекции ПГ. Так, через блокаду b1-адренорецепторов (b1-АР) происходит препятствие увеличению сердечного выброса, а блокада b2-адренорецепторов (b2-АР) приводит к снижению спланхнического сосудистого сопротивления, что в итоге способствует уменьшению портального давления (ПД) [5, 6]. Кроме того, наличие у БАБ антагонизма к  $\alpha$ -адренорецепторам ( $\alpha$ -АР) способствует дополнительному уменьшению резистентности внутрипеченочных сосудов. В настоящее время, несмотря на существование большого количества бета-адреноблокаторов, для лечения ПГ рекомендованы только некоторые из них [7].

В исследовании на крысах показано, что небиволол может повышать портальное давление у животных с ЦП путем увеличения внутрипеченочного кровотока посредством модуляции передачи сигналов NO. В то же время портосистемный коллатеральный кровоток оставался без изменений [8]. Оценка влияния карведилола в клинических исследованиях показала другой результат в виде дополнительного антагонизма  $\alpha$ -АР, усиливающего неселективный b-адреноблокирующий эффект и еще больше снижающего уровень ПД [9, 10]. В то же время данный механизм повышал риск артериальной гипотонии, что особо опасно для декомпенсированных пациентов с ЦП [4].

Недавно опубликованы результаты применения при экспериментальном холестатическом циррозе нового  $\alpha$ 2-адреноблокатора BRL44408, который эффективно снижал уровень ПД и не оказывал значительного влияния на системную гемодинамику. Однако данный эффект до настоящего времени получен только на крысах [11, 12].

При исследовании b3-адренорецепторов выявлено, что их стимуляция приводит к ослаблению звездчатых клеток печени и внутрипеченочной вазодилатации через активацию аденилатциклазы и путем ингибирования рокиназы. В моделях на грызунах с ЦП было показано значительное снижение ПД после лечения агонистами b3-адренорецептора CGP12177A и SR58611A, соответственно. Таким образом, авторы считают, что b3-адренорецепторы могут

представлять собой новую терапевтическую мишень [13, 14].

И все же, несмотря на разработку новых лекарственных препаратов, неселективные бета-блокаторы (пропранолол) считаются основой терапии ПГ в течение последних 25 лет. Пропранолол способен также снижать давление в системе воротной вены, что и обуславливает его назначение с целью профилактики развития кровотечения из ВРВП. Для достижения данной цели пропранолол назначают в дозе, снижающей частоту пульса в покое на 25% либо до 55 ударов в минуту при исходно редком пульсе. При достижении целевых дозировок  $\beta$ -блокаторов градиент ПД снижается ниже 10 мм рт. ст., что уменьшает риск кровотечения [15].

В проспективном рандомизированном плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании изучены 230 пациентов с ЦП и ВРВП. Показано, что пропранолол при достаточно хорошей переносимости позволял уменьшить частоту возникновения первичного кровотечения в соотношении 72% в группе с приемом пропранолола по сравнению с 39% в группе плацебо [16]. В то же время в другом ретроспективном исследовании с участием 95 человек установлено отсутствие дозозависимого влияния пропранолола в дозе 80-120 мг/сут на гемодинамический ответ у пациентов с ЦП и гастроэзофагеальным варикозом. Это свидетельствует о том, что низкие дозы пропранолола ниже целевой дозы могут привести к значительному гемодинамическому ответу и гораздо более безопасны и хорошо переносятся [17].

С другой стороны, в ряде случаев  $\beta$ -адреноблокаторы вообще не оказывают никакого клинического эффекта. Например, недостаточная чувствительность к неселективным  $\beta$ -адреноблокаторам может наблюдаться у пациентов, имевших в анамнезе кровотечения из ВРВП [15]. Некоторые авторы указывают, что одной из возможных причин этого являются полиморфизмы гена b2-адренорецептора (ADRB2). В одном из исследований с участием 64 пациентов с ЦП установлено, что наличие гаплотипов Gly16:Gln27 и Gly16:Glu27 демонстрировало более значимое снижение ПВГД в сравнении с гаплотипом Arg16:Gln27 [18]. Однако существует и противоположное мнение о влиянии полиморфизмов гена b2-адренорецептора в ответ на лечение ПГ. Авторы в своем исследовании не нашли убедительных доказательств влияния гена ADRB2 на эффективность пропранолола в коррекции ПГ у пациентов с ЦП и ВРВП, даже несмотря на то, что гаплотипы Gly16:Gln27 и Gly16:Glu27 гена ADRB2 однозначно определяли более выраженный ответ со стороны частоты сердечных сокращений, сердечного индекса и печеночного кровотока [19, 20]. И все же работы, посвященные этому вопросу, единичны.

## Выводы

С учетом быстрого роста числа пациентов, страдающих заболеваниями печени, изучение данной тематики актуально и в настоящий момент имеет большое клиническое и социальное значение. В связи с этим в клинической практи-

ке также возникает необходимость определения предикторов положительного гемодинамического ответа на действие неселективных  $\beta$ -адреноблокаторов с целью прогнозирования эффективности лечения пациентов с ЦП, которыми могут быть полиморфизмы гена ADRB2.

## References

- Sadovnikova II. Cirrozov pečeni. Voprosy jetiologii, patogeneza, kliniki, diagnostiki, lechenija. *RMZh. Bolezni Organov Pishhevarjenja*. 2003;5(2):37-42. (Russian).
- Kerefova ZSh, Pshegusova MH, Gubzhokova OZ. Mediko-socialnye aspekty cirrozov pečeni virusnoj jetiologii. *Simvol nauki*. 2015;11-2:187-190. (Russian).
- Pavlov ChS, Maevskaja MV, Kicenka EA, Kovtun VV, Ivashkin VT. Lekarstvennaja terapija portalnoj gipertenzii i ee oslozhnenij: analiz jeffektivnosti preparatov, primenjaemyh v klinicheskoj praktike, i obsuzhdenie perspektivnyh podhodov k lecheniju [Pharmacotherapy of portal hypertension and its complications: analysis of efficacy of preparations for clinical practice and discussion of promising methods of treatment]. *Klinicheskaja medicina* [Clinical medicine]. 2013;6:55-62. (Russian).
- Schwabl P, Laleman P. Novel treatment options for portal hypertension. *Gastroenterology Report*. 2017;5(2):90-103. doi: 10.1093/gastro/gox011.
- Reiberger T, Mandorfer M. Beta adrenergic blockade and decompensated cirrhosis. *J. Hepatol*. 2017;66(4):849-859. doi: 10.1016/j.jhep.2016.11.001.
- Mandorfer M, Reiberger T. Beta blockers and cirrhosis, 2016. *Dig. Liver Dis*. 2017;49(1):3-10. doi: 10.1016/j.dld.2016.09.013.
- de Franchis R, Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J. Hepatol*. 2015;63(3):743-752. doi: 10.1016/j.jhep.2015.05.022.
- Reiberger T, Payer BA, Schwabl P, Hayden H, Horvatits T, Jager B, Hummel T, Mitterhauser M, Trauner M, Fuhrmann V, Angermayr B, Peck-Radosavljevic M. Nebivolol treatment increases splanchnic blood flow and portal pressure in cirrhotic rats via modulation of nitric oxide signalling. *Liver Int*. 2013;33(4):561-568. doi: 10.1111/liv.12101.
- Hemstreet BA. Evaluation of carvedilol for the treatment of portal hypertension. *Pharmacotherapy*. 2004;24(1):94-104. doi: 10.1592/phco.24.1.94.34805.
- Reiberger T, Ulbrich G, Ferlitsch A, Payer BA, Schwabl P, Pinter M, Heinisch BB, Trauner M, Kramer L, Peck-Radosavljevic M. Carvedilol for primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotic patients with haemodynamic non-response to propranolol. *Gut*. 2013;62(11):1634-1641. doi: 10.1136/gutjnl-2012-304038.
- Shah N, de Oca MM, Shah N, Dhar D, Jover-Cobos M, Davies AN, Mookerjee R, Jalan R. Treatment with an alpha 2a adrenoceptor antagonist modulates hepatic inflammation, markedly reduces portal pressure, and improves arterial pressure and hepatic blood flow in cirrhotic rats. *Gut*. 2010;59(2):A25. doi: 10.1136/gut.2010.223362.61.
- Jones H, Sharma V, Brandao da Silva AF, Davies NA, Macnaughtan J, Jalan R, Mookerjee RP. Noradrenaline potentiates portal hypertension through the alpha 2a adrenergic receptor - a target for therapy in portal hypertension. *J. Hepatol*. 2016;64(2):S446. doi: 10.1016/S0168-8278(16)00739-X.
- Trebicka J, Hennenberg M, Probsting AS, Laleman W, Klein S, Granzow M, Nevens F, Zaagsma J, Heller J, Sauerbruch T. Role of beta3-adrenoceptors for intrahepatic resistance and portal hypertension in liver cirrhosis. *Hepatology*. 2009;50(6):1924-1935. doi: 10.1002/hep.23222.
- Vasina V, Giannone F, Domenicali M, Latorre R, Berzigotti A, Caraceni P, Zoli M, de Ponti F, Bernardi M. Portal hypertension and liver cirrhosis in rats: effect of the beta3-adrenoceptor agonist SR58611A. *Br. J. Pharmacol*. 2012;167(5):1137-1147. doi: 10.1111/j.1476-5381.2012.02074.x.
- Parusov AI, Sychev DA, Loranskaja ID. Perspektivy personalizacii farmakoterapii portalnoj gipertenzii u bolnyh cirrozom pečeni [Pharmacotherapy personalization perspectives of portal hypertension in patients with liver cirrhosis]. *Jeksperimentalnaja i klinicheskaja gastroenterologija* [Experimental and Clinical Gastroenterology]. 2018;150(2):142-148. (Russian).
- Pascal JP, Cales P. Propranolol in the Primary Prevention of Upper Gastrointestinal Tract Haemorrhage in Patients with Cirrhosis of the Liver and Oesophageal Varices. *Drugs*. 1989;37(Suppl 2):52-61. doi: 10.2165/00003495-198900372-00011.
- Zhang F, Xu H, Chen M, Zhang M, Xiao J, Wang Y, He Q, Zhang W, Yin X, Zou X, Zhuge Y. Dose-dependent effect of propranolol on the hemodynamic response in cirrhotic patients with gastroesophageal varices. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. 2019;31(3):368-374. doi: 10.1097/MEG.0000000000001293.
- Kong DR, Wang JG, Sun B, Wang MQ, Chen C, Yu FF, Xu JM.  $\beta$ -2 Adrenergic receptor gene polymorphism and response to propranolol in cirrhosis. *World J. Gastroenterol*. 2015;21(23):7191-7196. doi: 10.3748/wjg.v21.i23.7191.
- Turnes J, Hernandez-Guerra M, Abalde JG, Bellot P, Oliva R, Garcia-Pagan JC, Bosch J. Influence of beta-2 adrenergic receptor gene polymorphism on the hemodynamic response to propranolol in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2006;43(1):34-41. doi: 10.1002/hep.21000.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Соответствие принципам этики.** Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

**Сведения об авторах:**

Красавцев Евгений Львович, д-р мед. наук, доц.; Гомельский государственный медицинский университет; e-mail: e\_krasavtsev@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7952-9385  
Сенникова Алина Викторовна; Гомельский государственный медицинский университет; e-mail: senalinusik@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7898-6530

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Conformity with the principles of ethics.** The study was approved by the local ethics committee.

**Information about authors:**

Krasavtsev Eugene, PhD, MD (Medicine), Associate Professor; Gomel State University; e-mail: e\_krasavtsev@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7952-9385  
Sennikova Alina; Gomel State University; e-mail: senalinusik@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7898-6530

Поступила: 13.03.2020

Принята к печати: 24.03.2020

Received: 13.03.2020

Accepted: 24.03.2020