

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-219-11-52-61>

Выбор антигипертензивной терапии при различных стадиях метаболически ассоциированной стеатозной болезни печени

Лазебник Л.Б.², Чихирева Л.Н.¹, Чихирев О.А.¹, Ли Е.Д.²

¹ ООО «Ревмоцентр», (4, ул. Нижняя Красносельская, Москва, 107140, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, г. Москва, 127473, Россия)

Для цитирования: Лазебник Л.Б., Чихирева Л.Н., Чихирев О.А., Ли Е.Д. Выбор антигипертензивной терапии при различных стадиях метаболически ассоциированной стеатозной болезни печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;215(11): 52–61. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-219-11-52-61

✉ Для переписки:

Чихирева

Людмила

Николаевна

chihireva_luda@

mail.ru

Лазебник Леонид Борисович, д.м.н., проф. кафедры поликлинической терапии лечебного факультета

Чихирева Людмила Николаевна, к.м.н., врач-кардиолог

Чихирев Олег Александрович, к.м.н., врач-кардиолог

Ли Елена Дениновна, д.м.н., профессор, врач-консультант

Резюме

* Иллюстрации 1 — на цветной вклейке в журнал (стр. I).

Метаболически ассоциированная стеатозная болезнь печени (МАСБП) и артериальная гипертензия — два хронических прогрессирующих заболевания, требующие комплексного подхода. В статье рассмотрены принципы назначения гипотензивной и гиполипидемической терапии у пациентов с МАСБП в зависимости от стадии заболевания.

Ключевые слова: метаболически ассоциированная стеатозная болезнь печени, МАСБП, неалкогольная жировая болезнь печени, НАЖБП, артериальная гипертензия, телмисартан, лизиноприл, амлодипин, гипотензивная терапия

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: LSKYEE





Choice of antihypertensive therapy at various stages of metabolically associated liver disease

L.B. Lasebnik², L.N. Chikhireva¹, O.A. Chikhirev¹, E.D. Li²

¹ LLC "RevmoCentr", (4, Nizhnaya Krasnoselskaya st., Moscow, 107140, Russia)

² A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, (20, p. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia)

For citation: Lasebnik L.B., Chikhireva L.N., Chikhirev O.A., Li E.D. Choice of antihypertensive therapy at various stages of metabolically associated liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;215(11): 52–61. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-219-11-52-61

✉ *Corresponding author:*

Ludmila N. Chikhireva

chikhireva_luda@mail.ru

Leonid B. Lasebnik, Doctor of Medical Sciences, Professor, President of the Gastroenterology Scientific Society of Russia; *Scopus Author ID: 7005446863, ORCID: 0000-0001-8736-5851*
Ludmila N. Chikhireva, Candidate of Medical Sciences, cardiologist
Oleg A. Chikhirev, Candidate of Medical Sciences, cardiologist
Elena D. Li, Doctor of Medical Sciences, Professor, medical consultant

Summary

* Illustrations 1 to the article are on the colored inset of the Journal (p. I).

Metabolic dysfunction associated steatotic liver disease (MASLD) and hypertension are two chronic progressive diseases that require a comprehensive approach. The article discusses approaches to the appointment of hypotensive and hypolipidemic therapy in patients with MASLD, depending on the stage of the disease.

Keywords: Metabolic dysfunction associated steatotic liver disease, MASLD, non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD, hypertension, telmisartan, lisinopril, amlodipine, hypotensive therapy

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

Современное определение метаболически ассоциированной стеатозной болезни печени

В июне 2023г. в журнале *Hepatology* были опубликованы результаты дельфийского соглашения специалистов-гепатологов трех обществ по изучению болезней печени (Американского, Латиноамериканского и Европейского) с привлечением гепатологов других стран и врачей иных специальностей, обсуждение которого продолжалось в течение года [1]. Авторами данного документа предложено использовать термин «Метаболически ассоциированная стеатозная болезнь печени» (МАСБП) вместо «Неалкогольная жировая болезнь печени» (НАЖБП), поскольку, по мнению большинства участников обсуждения, последний термин не совсем точно отражает этиологию заболевания, а определение «жировой» некоторые авторы считают стигматизирующим. Изменение используемой терминологии, по мнению участников согласительного документа, будет способствовать своевременной диагностике и лечению заболевания.

Было предложено следующее определение. МАСБП — это стеатоз (по данным визуализирующих методик или биопсии) в сочетании с одним из кардиометаболических критериев и отсутствием

другой видимой причины заболеваний печени (алкогольного, аутоиммунного, лекарственного поражения и т.д.) [1]. К кардиометаболическим критериям относятся:

- 1) индекс массы тела ≥ 25 кг/м² (≥ 23 кг/м² у азиатов), или окружность талии >94 см у мужчин и >80 см у женщин, или этническая принадлежность;
- 2) уровень глюкозы в сыворотке натощак $\geq 5,6$ ммоль/л или через 2 часа после нагрузки глюкозой $\geq 7,8$ ммоль/л, или $HbA_{1c} \geq 5,7\%$, или сахарный диабет 2 типа, или лечение диабета 2 типа;
- 3) артериальное давление $\geq 130/85$ мм рт.ст. или прием специфических антигипертензивных препаратов;
- 4) триглицериды плазмы $\geq 1,70$ ммоль/л или гиполипидемическая терапия;
- 5) уровень холестерина ЛПВП в плазме $\leq 1,0$ ммоль/л у мужчин и $\leq 1,3$ ммоль/л у женщин или гиполипидемическая терапия.

В настоящем обзоре мы будем использовать термин «МАСБП», однако при ссылке на более ранние исследования термины «НАЖБП» и «МАЗБП» будут использоваться в соответствии с цитируемыми работами.

Ассоциация МАСБП и артериальной гипертензии

Почему диагностика и лечение МАСБП представляется актуальной не только для гепатологов, но и для врачей других специальностей? Кроме известного риска прогрессии данного заболевания до цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, в настоящее время имеются многочисленные сообщения об ассоциации этой патологии печени с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В 2023 г. Bisaccia G. и коллеги в журнале *Current Problems in Cardiology* опубликовали систематический обзор и мета-анализ на основе 33 исследований со средним сроком наблюдения 10 ± 6 лет, включивший 10 592 851 человек (средний возраст 53 ± 8 лет), в котором продемонстрировали взаимосвязь между НАЖБП и повышенным риском развития инфаркта миокарда (отношение шансов (ОШ) — 1,6; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,2–2,1), инсульта (ОШ — 1,6; 95% ДИ: 1,2–2,1), фибрилляции предсердий (ОШ — 1,7; 95% ДИ: 1,2–2,3) и серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий (ОШ — 2,3; 95% ДИ: 1,3–4,2) [2]. При этом диагноз НАЖБП был установлен клиницистами только у 2,9% пациентов, включенных в мета-анализ [2], несмотря на высокую распространенность (25,2%) данного заболевания в мире по результатам эпидемиологических исследований [3] и наблюдаемый рост заболеваемости НАЖБП в последние годы [3, 4].

В Российской Федерации, согласно результатам опубликованных эпидемиологических исследований DIREG_1_01903 и DIREG-2, заболеваемость НАЖБП увеличилась на 10% в течение 8 лет наблюдения и составила 37% в 2015 г. [5]. При этом нарушения липидного обмена (75,9%) и артериальная

гипертензия (69,9%) были наиболее распространенными факторами риска у лиц с установленным диагнозом НАЖБП [6]. Как известно, артериальная гипертензия и дислипидемия в настоящее время признаны ведущими факторами риска развития сердечно-сосудистых, цереброваскулярных заболеваний и хронической болезни почек [7].

В ходе проведения Фрамингемского исследования было выявлено наличие двунаправленного влияния между артериальной гипертензией и НАЖБП [8]. Эти данные подтверждают результаты ранее проведенных проспективных [9] и ретроспективных исследований [10], в которых показано, что НАЖБП — независимый фактор развития артериальной гипертонии, а повышение артериального давления — независимый предиктор развития как фиброза печени [11], так и её стеатоза [12]. Таким образом, МАСБП и артериальная гипертензия являются двумя взаимоотягочающими заболеваниями, требующими комплексного терапевтического воздействия [13].

К сожалению, в настоящее время научно обоснованные подходы к лечению пациентов с МАСБП и артериальной гипертензией не определены, количество клинических исследований, посвященных данной проблеме ограничено. Для каждого из этих заболеваний в клинических рекомендациях [14, 15], утвержденных Министерством здравоохранения РФ, имеются указания о пользе модификации образа жизни (снижения веса, повышения физической активности, рационального питания), однако фармакологические методы лечения, способные улучшить прогноз жизни у больных с МАСБП и артериальной гипертензией, не рассматриваются.

Эффекты сердечно-сосудистых препаратов на патогенез и течение МАСБП

В основе прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с МАСБП лежит изменение микробиома кишечника, а также системное и сосудистое воспаление, эндотелиальная дисфункция, нарушение липидного обмена и метаболизма глюкозы [16].

Гистологически МАСБП начинается со стеатоза (накопления триглицеридов в гепатоцитах, превышающего 5-10% от массы последних) и прогрессирует до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), который характеризуется воспалением и/или фиброзом печени, в последующем у некоторых пациентов может развиваться цирроз, а затем гепатоцеллюлярная карцинома [15].

В настоящее время в патогенезе возникновения и прогрессирования заболевания рассматривается теория «множественных ударов» [15]. Существует несколько «критических точек» развития МАСБП, на которые возможно оказать влияние сердечно-сосудистыми препаратами.

Все больше накапливается экспериментальных данных о том, что рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами (PPAR), играют одну из основных ролей в развитии МАСБП [17].

PPAR представляют собой группу рецепторов клеточного ядра, принимающих участие в регуляции клеточной дифференцировки, развития и обмена веществ у высших организмов. Существуют три их изоформы: альфа (α), бета (β)/дельта (δ) и гамма (γ). Активируются все четыре типа рецепторов жирными кислотами и эйкозаноидами (окисленными производными полиненасыщенных жирных кислот), после чего транслоцируются в ядро, где образуют макромолекулы с ретиноидным X-рецептором и связываются с элементами ответа пролифератора пероксисом для регуляции транскрипции генов-мишеней [17]. Кроме того, PPAR α могут активироваться фибратами; PPAR β/δ — телмисартаном, а PPAR γ — гипогликемическими препаратами группы тиазолидиндионов (глитазонов) [17].

PPAR α экспрессируются повсеместно, но в значительной степени присутствуют в печени, являясь основным регулятором внутри- и внеклеточного липидного обмена. Этот подтип рецепторов участвует в регуляции трех окислительных метаболических путей жирных кислот в печени: β -окисления пероксисом, митохондриального β -окисления

и микросомального ω -окисления — которые контролируют липидный и энергетический баланс организма. Кроме того, активация PPAR α приводит к ингибированию острых и хронических воспалительных реакций, индуцированных нейтрофилами и макрофагами [17].

Экспрессия PPAR β/δ преобладает в головном мозге, желудке и толстой кишке. Данный подтип рецепторов принимает участие во многих процессах, в том числе в формировании «правильного иммунного ответа». Увеличение катаболизма жирных кислот, которое возникает в ответ на активацию PPAR β/δ в скелетных мышцах, может приводить к нормализации липидного обмена [17].

PPAR γ в основном экспрессируются в жировой ткани, гладкомышечной ткани сосудов и ткани миокарда млекопитающих. При их стимуляции не только снижаются уровни жирных кислот, триглицеридов, холестерина ЛПНП крови, предотвращая поражение сосудистой стенки, но и на начальных этапах повышается синтез холестерина ЛПВП. Кроме того, активация PPAR γ приводит к развитию противовоспалительных эффектов за счет снижения секреции интерлейкинов, фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и других цитокинов моноцитами [17]. Таким образом, использование препаратов, обладающих свойствами агонистов PPAR (фенофибрат и телмисартан), для лечения пациентов с артериальной гипертензией и гипертриглицеридемией может оказывать воздействие на одно из звеньев патогенеза МАСБП.

Воспаление, наблюдаемое при МАСБП, способно активировать систему моноцитарных макрофагов и способствовать ее экспрессии, синтезу и секреции ФНО- α и интерлейкинов. Эндогенные (поврежденные гепатоциты) и экзогенные (бактериальные антигены) стимулы, воздействуя на Toll-подобные рецепторы на поверхности клеток Купфера, приводят к активации внутриклеточного пути ядерного фактора-каппа В (NF- κ B), который является ключевым сигнальным путем для транскрипции ФНО- α , а также других цитокинов и хемокинов [18]. Согласно результатам систематического обзора и мета-анализа, выполненного V. Potooupi и коллегами в 2021г., уровни циркулирующего ФНО- α были выше у пациентов с НАЖБП по сравнению с контрольной группой. Выявлялась прямая зависимость между уровнем циркулирующего ФНО- α и тяжестью НАЖБП [19]. Такое «стерильное воспаление» является ключевым процессом при НАЖБП, определяющим последующее развитие фиброза и канцерогенез [20, 21]. Кроме того, ФНО- α может блокировать передачу сигналов инсулина в гепатоцитах на пострецепторном уровне, приводя к развитию инсулинорезистентности. ФНО- α демонстрирует стеатогенное, фиброгенное, воспалительное действие на печень, потенцирует развитие инсулинорезистентности [21]. Таким образом, назначение препаратов, способных снижать ФНО- α у пациентов с МАСБП, может влиять на исходы заболевания, предупреждая развитие фиброза, воспаления и инсулинорезистентности.

В экспериментальных исследованиях было продемонстрировано, что назначение не только обетихоловой кислоты, гиполипемических

препаратов (роглитазона, пиоглитазона) и агонистов PPAR (ланофибранора, элафибранора), но и гиполипидемических препаратов (симвастатина, розувастатина, фенофибрата) и блокаторов рецепторов к ангиотензину (лозартана, телмисартана, олмесартана и валсартана) приводило к снижению уровня ФНО- α на животных моделях с индуцированным НАСГ [21].

В небольшом проспективном исследовании Н. Нуого и соавторов назначение аторвастатина в дозе 10мг в сутки в течение 12 месяцев пациентам с НАСГ значительно снижало уровень печеночных трансаминаз, γ -глутамилтранспептидазы, холестерина липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, коллагена IV типа и фактора некроза опухоли α , при этом повышая уровень адипонектина и холестерина липопротеинов высокой плотности [22].

Важное значение в развитии метаболического синдрома [23] и НАЖБП [24] в настоящее время уделяется ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС), которая согласно современным представлениям способна оказывать двойственное действие на организм. После выработки ангиотензиногена, основным местом физиологической секреции которого является печень, существуют два возможных пути его дальнейшей трансформации. В ходе одного каскада биологических реакций ангиотензиноген под действием ренина превращается в ангиотензин I, который гидролизует ферментом (АПФ) в ангиотензин II. Последний, соединяясь с рецепторами ангиотензина II типа 1 (AT1R), активируют G-белок, что приводит к чрезмерной реабсорбции натрия в почках, аномальному сокращению гладкомышечных клеток сосудов, непропорционально высокой секреции альдостерона. Кроме того, активация AT1R стимулирует несколько провоспалительных, прооксидантных, протромботических и профиброзных путей [25]. В ходе другого пути превращения ангиотензин I гидролизует гомологом АПФ, названным АПФ2 [26], что приводит к образованию ангиотензина-(1-7), который посредством взаимодействия с рецептором Mas может оказывать антипролиферативное, противовоспалительное, антифиброзное и антитромботическое действие [25]. В настоящее время принято считать, что ось АПФ2/Ang-(1-7)/Mas способна противодействовать оси АПФ/ангиотензинII/AT1R, особенно при патологических состояниях, возникающих при активации ренин-ангиотензиновой системы [25]. Таким образом, назначение гипотензивных препаратов, ингибирующих АПФ (иАПФ) или блокирующих рецепторы ангиотензина II (БРА), пациентам с артериальной гипертензией и МАСБП способно ослабить ось АПФ/ангиотензинII/AT1R и усилить АПФ2/Ang-(1-7)/Mas, что может быть полезным с целью воздействия на патогенез как первого, так и второго заболеваний.

Так, при анализе данных сингапурского регистра Национального обследования здоровья и питания, в который было включено 45 302 взрослых, у 27,8% из которых была выявлена НАЖБП, С. Н. Ng и коллеги отметили, что в группе пациентов с НАЖБП и хорошо контролируемой АГ наиболее часто назначаемой группой препаратов были иАПФ [13].

Влияние терапии иАПФ и БРА на пациентов с НАЖБП более подробно было изучено в ретроспективном когортном исследовании Zhang X. и соавт., опубликованном в 2022 г. Препараты данных групп назначались пациентам на срок не менее 6 месяцев, оценивалось влияние терапии на исходы НАЖБП (комбинированная конечная точка осложнений рака печени и цирроза). В работе были проанализированы данные 12 327 пациентов с НАЖБП (средний возраст $54,2 \pm 14,7$ лет; 50,0% — мужчины), 6805 из них получали иАПФ, а 2877 — БРА. При лечении иАПФ наблюдалось улучшение исходов по конечным точкам исследования, в то время как при лечении БРА подобных изменений не выявлено [27].

В ретроспективном исследовании 1183 электронных медицинских карт Кливлендской клиники пациентов с сахарным диабетом 2 типа и подтвержденной биопсией печени НАЖБП было установлено, что назначение иАПФ лизиноприла, назначаемого по поводу артериальной гипертензии, предотвращало развитие фиброза печени, в отличие от БРА лозартана [28].

Вместе с тем в обсервационном исследовании итальянских авторов, в которое включили 118 пациентов с НАЖБП, было продемонстрировано, что назначение не только иАПФ, но и БРА ассоциировалось со снижением скорости прогрессии фиброза у больных сахарным диабетом 2 типа (СД2). Медиана наблюдения за пациентами составила 36 месяцев. Оба типа блокаторов РААС назначались для лечения артериальной гипертензии и/или микроальбуминурии при сахарном диабете 2 типа или для коррекции артериальной гипертензии без СД2 [29].

L. M.A. Voren и коллеги в своей работе показали, что телмисартан может оказывать положительное влияние на печень, липидный и глюкозный обмен как за счет действия на ренин-ангиотензиновую систему, блокируя ось АПФ/ангиотензинII/AT1R и увеличивая активацию оси АПФ2/Ang-(1-7)/Mas, так и за счет стимуляции PPAR β/δ [30].

Российские исследователи О.А. Ефремова и соавторы использовали комбинацию телмисартана, аторвастатина и урсодезоксихолевой кислоты для лечения пациентов с НАЖБП и артериальной гипертензией. Через 12 недель лечения авторы исследования наблюдали нормализацию артериального давления, снижение атерогенных липидов крови, уровня интерлейкина-6, лептина, повышение уровня адипонектина, что способствовало улучшению общего состояния больных [31].

Кроме рассмотренных выше механизмов прогрессии МАСБП, существуют работы, в которых продемонстрировано, что дисбиоз кишечника может быть «движущей силой» НАЖБП и артериальной гипертензии [32]. В экспериментальных исследованиях была установлена связь между НАЖБП

и более низкой численностью Bacteroidetes [33]. В то же время в исследовании S. Adnan и коллег было показано, что увеличение соотношения Firmicutes:Bacteroidetes наблюдается у гипертензивных крыс [34]. Y. Li и коллеги в своей работе изучали влияние амлодипина безилата и амлодипина аспартата на лабораторных мышей с НАЖБП и артериальной гипертензией. Эти препараты не только снижали АД, но и улучшали течение НАЖБП, модулируя микробиоту кишечника [35]. Еще в одной экспериментальной работе доказана способность фелодипина снижать уровень интерлейкина-16 и коронарного периваскулярного фиброза на модели крыс с повышенным потреблением фруктозы и артериальной гипертензией [36].

Прогрессирование МАСБП в ряде случаев осложняется развитием портальной гипертензии [37]. В этот период заболевания для контроля над уровнем артериального давления пациентов целесообразно использовать гипотензивные препараты, оказывающие влияние как на системную, так и портальную гипертензию. Один из последних мета-анализов показал возможность использования неселективных бета-блокаторов (НББ) для профилактики кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода у пациентов со снижением градиента печеночного венозного давления (ГПВД) $\geq 10\%$ при циррозе печени [38]. В небольшом рандомизированном исследовании было продемонстрировано, что прием карведилола в течение месяца у пациентов с циррозом печени, перенесших эндоскопическое лигирование, более эффективен для снижения портального давления, чем назначение пропранолола [39]. Результаты данного исследования подтверждены мета-анализом, включившим 10 рандомизированных клинических испытаний с участием 810 участников с циррозом печени и варикозно расширенными венами пищевода. Применение карведилола ассоциировалось с большим снижением градиента венозного давления печени по сравнению с традиционными НББ (пропранололом и надололом). Вместе с тем достоверных различий в смертности и частоте кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, серьезных или несерьезных нежелательных явлений между изучаемыми препаратами не выявлено [40].

При развитии асцита рекомендовано назначать спиронолактон в качестве терапии первой линии. Если монотерапия спиронолактоном недостаточна, показана комбинация спиронолактона и петлевого диуретика для предотвращения побочных эффектов, связанных с более высокими дозами спиронолактона. Преимущество последовательного добавления петлевого диуретика после предшествующей монотерапии спиронолактоном по сравнению с одновременным назначением спиронолактона и петлевого диуретика в настоящее время окончательно не определено [41, 42].

Основные принципы лечения артериальной гипертензии и дислипидемии у пациентов с МАСБП

Согласно существующим рекомендациям, модификация образа жизни показана для пациентов как

с МАСБП [15], так и АГ [14]. При возникновении артериальной гипертензии в ходе лечения МАСБП,

кроме изменения образа жизни, целесообразно рассмотреть отмену производных солодки (глицирризиновой кислоты) в случае их использования, так как препараты данной группы способны повышать АД [43].

Медикаментозная терапия артериальной гипертензии у пациентов с МАСБП остается неразработанной, хотя актуальность данной проблемы для клинической практики неоднократно подчеркивалась рядом авторов [44, 45].

Лечение артериальной гипертензии с достижением целевых значений следует начинать незамедлительно при наличии артериальной гипертензии 1 степени с высоким или очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, в том числе по шкале SCORE2, или при артериальной гипертензии 2–3 степени вне зависимости от степени кардиоваскулярного риска [14]. Этим пациентам в качестве стартовой терапии рекомендована комбинация антигипертензивных препаратов, преимущественно фиксированная (в одной таблетке) [14]. Назначение фиксированной комбинации гипотензивных препаратов со статином и ацетилсалициловой кислотой в одной таблетке (так называемый, «полипилл») 1596 пациентам с МАСБП в проспективном исследовании снижало риски частоты серьезных сердечно-сосудистых событий (ОР 0,56; 95% ДИ 0,41–0,78) и сердечно-сосудистой смертности (ОР 0,41; 95% ДИ 0,2–0,86) по сравнению с контрольной группой, получавшей стандартную терапию [46]. Таким образом, было показано, что польза от назначения «полипилла» для пациентов с МАСБП выше, чем в популяции.

Основной гипотензивной терапией являются 5 классов препаратов: иАПФ, БРА, блокаторы кальциевых каналов, диуретики (тиазидные — гидрохлортиазид; тиазидоподобные — индапамид, хлорталидон) и бета-блокаторы (ББ), [14]. Инициация терапии двумя лекарственными препаратами рекомендована большинству пациентов с артериальной гипертензией. Предпочтительной комбинацией должна быть комбинация иАПФ или БРА с антагонистом кальциевых каналов или тиазидным/тиазидоподобным диуретиком [47]. Следует помнить, что метаболический синдром и нарушение толерантности к глюкозе являются относительными противопоказаниями к назначению бета-блокаторов и диуретиков [14]. Принимая во внимание данный факт, а также результаты экспериментальных исследований, изложенные выше, пациентам с МАСБП и АГ целесообразно назначение комбинированной терапии иАПФ или БРА с амлодипином или, возможно, с фелодипином. Фиксированные двойные комбинации амлодипина с лизиноприлом и телмисартаном представляются предпочтительными, поскольку существует клинический опыт использования этих препаратов у пациентов с МАСБП и АГ.

В настоящее время опубликованы результаты клинических исследований по назначению монотерапии телмисартаном в небольшом исследовании пациентам с НАЖБП и СД2 типа [48], а также результаты лечения пациентов с НАЖБП комбинированной терапией амлодипином+лизиноприлом с добавлением розувастатина или без него [49].

В обоих исследованиях подтверждены положительные эффекты терапии не только на уровень артериального давления, но и на прогрессирование НАЖБП. Пациентам с МАСБП предпочтительным является назначение иАПФ для адекватного контроля давления [13,27], особенно лизиноприла, в том числе при наличии СД 2 типа [28, 44].

Продemonстрированная эффективность лизиноприла может быть обусловлена особенностями его фармакодинамики и фармакокинетики. Он, в отличие от большинства других иАПФ, не является пролекарством и не метаболизируется в печени. Преимущественный путь его элиминации — почечный. Принимая во внимание данный факт, следует избегать назначения иных иАПФ (например, спираприла и трандолаприла) у пациентов с МАСБП, имеющих, в отличие от лизиноприла, билиарный путь элиминации [50].

Одной из фармакокинетических особенностей телмисартана является то, что он имеет самый большой объем распределения среди всех сартанов и самый высокий коэффициент липофильности. Это приводит к быстрой мембранной проницаемости и высокому тканевому распределению. БРА имеют преимущественно печеночный тип элиминации, их метаболизм осуществляется микросомальной системой печени, при этом изоферменты цитохрома P450 не участвуют в метаболизме телмисартана, в отличие от других БРА. Возможно, эти факты обеспечивают его положительное действие у пациентов с МАСБП и АГ, в том числе позволяют избежать нежелательных межлекарственных взаимодействий. Тем не менее у больных с тяжелой печеночной недостаточностью может наблюдаться снижение клиренса препарата. Поэтому телмисартан, как и остальные БРА, противопоказаны у пациентов с билиарной обструкцией и тяжелой печеночной недостаточностью, но они могут с осторожностью назначаться у пациентов с легкой и среднетяжелой печеночной недостаточностью [51].

Также может быть использовано назначение иной комбинированной терапии: иАПФ или БРА с гидрохлортиазидом для контроля артериального давления пациентам с НАЖБП и СД2, поскольку ранее в ретроспективном исследовании М.Т. Siddiqui и соавт. этот препарат предупреждал прогрессию фиброза печени [28]. Перспективным направлением представляется использование тиазидоподобного диуретика индапамида для контроля АД у пациентов с МАСБП без признаков печеночной недостаточности, так как имеются убедительные доказательства безопасности и эффективности использования комбинированной терапии периндоприлом с индапамидом у пациентов с СД2 типа и АГ [52]. Однако в современной литературе данные о влиянии тиазидоподобных диуретиков (индапамида) на течение МАСБП отсутствуют.

Пациентам, не достигшим целевого уровня АД на фоне приема двойной комбинированной терапии в течение 4 недель лечения, рекомендуется тройная комбинация. [14]. Исходя из изложенного выше, фиксированная комбинация амлодипина с тиазидным или тиазидоподобным диуретиком и иАПФ или БРА для пациентов с МАСБП и АГ может быть

предпочтительной. В Российской Федерации имеются следующие фиксированные тройные комбинации: амлодипин+индапамид+лизиноприл, амлодипин+индапамид+периндоприл, амлодипин+гидрохлортиазид+валсартан.

При прогрессии МАСБП и развитии клинической картины печеночной недостаточности следует отдавать предпочтение препаратам, которые не метаболизируются в печени, в частности, лизиноприлу. Для остальных необходимо пересматривать дозу в сторону постепенного снижения, вплоть до полной отмены препаратов при прогрессии печеночной недостаточности и развитии печеночной энцефалопатии. Согласно имеющимся инструкциям к лекарственным препаратам, это может быть важным для всех БРА, амлодипина/фелодипина, индапамида, гидрохлортиазида.

По мере прогрессирования фиброза печени и развития портальной гипертензии гипотензивная терапия также должна корректироваться. Этой категории пациентов показано назначение неселективных бета-блокаторов (НББ) (пропранолола или карведилола) с целью снижения градиента венозного печеночного давления и уменьшения риска кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода [38–40]. При этом, согласно инструкциям к препаратам, прием карведилола следует прекратить при развитии печеночной энцефалопатии, в то время как прием пропранолола может быть продолжен.

При установленном диагнозе цирроза печени и асците спиронолактон и фуросемид в комбинации с НББ должны стать основными средствами для контроля системного артериального давления в случае его повышения.

Еще одной точкой приложения спиронолактона может быть лечение АГ у пациентов с МАСБП и неэффективной тройной комбинированной терапией [14]. До перехода на четырехкомпонентную схему необходимо использование трех препаратов в максимальных дозах при их хорошей переносимости. Способность такой «квадротерапии» предупреждать развитие патологических

процессов в печени остается в настоящее время неясной, представляется интересным проведение подобного рода исследований, поскольку известна прямая взаимосвязь между уровнем АД и прогрессией МАСБП [13].

Предлагаемые нами алгоритм и тактика назначения гипотензивной терапии пациентам с артериальной гипертензией и МАСБП отражены на рисунке 1.

Помимо назначения гипотензивной терапии пациентам с МАСБП и АГ показана коррекция липидного статуса в соответствии с сердечно-сосудистым риском. Этот риск определяется по наличию сахарного диабета, хронической болезни почек 3–5 стадии и заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом, а при их отсутствии — на основании шкалы SCORE2. В случае выявления высокого и очень высокого риска, при отсутствии признаков печеночной недостаточности, пациентам показано назначение гиполипидемической терапии, в первую очередь — статинов. Так, назначение аторвастатина, симвастатина [28] и розувастатина [49] в клинических исследованиях не только привело к улучшению липидного профиля пациентов [49], но и было ассоциировано со снижением риска прогрессии фиброза [28]. Назначение статинов для контроля дислипидемии у пациентов с НАЖБП, согласно результатам систематического обзора и мета-анализа 14 исследований, сопровождается снижением уровней триглицеридов, общего холестерина и холестерина ЛПНП, при этом печеночные трансаминазы на фоне лечения также снижаются [53], то есть назначение препаратов данной группы не приводит к ухудшению функции печени на ранних стадиях МАСБП. Опубликованные результаты исследований, в которых изучалось назначение статинов при неалкогольном стеатогепатите, противоречивы [54]. При прогрессии МАСБП и развитии печеночной недостаточности, сопровождающейся стойким повышением печеночных трансаминаз свыше трех верхних границы нормы, статины, согласно имеющимся инструкциям к препаратам, должны быть отменены.

Заключение

МАСБП и артериальная гипертензия — два хронических, прогрессирующих заболевания, требующих комплексного подхода, непрерывного анализа клинической ситуации для определения тактики лечения пациента и своевременной коррекции терапии. Ведение таких больных требует мультидисциплинарного подхода с участием как врача-гастроэнтеролога и/или гепатолога, так и врача-кардиолога, а также привлечения врача-эндокринолога и клинического фармаколога.

К сожалению, в настоящее время принципы лечения пациентов с МАСБП и артериальной гипертензией не имеют убедительной доказательной базы и являются исключительно гипотетическими.

Рост заболеваемости МАСБП и АГ, их взаимосвязь и взаимное отрицательное влияние требуют проведения новых рандомизированных клинических исследований, которые позволят разработать принципы эффективной и безопасной терапии, способной оказывать положительное воздействие на течение и прогноз обоих заболеваний.

И МАСБП, и АГ являются начальными этапами сердечно-сосудистого континуума, поэтому правильная стратегия лечения обоих патологических состояний приведет к снижению бремени болезней системы кровообращения, которые в настоящее время играют ведущую роль в структуре смертности и инвалидизации населения Российской Федерации.

Литература | References

- Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature [published online ahead of print, 2023 Jun 24]. *Hepatology*. 2023;10.1097/HEP.0000000000000520. doi: 10.1097/HEP.0000000000000520.
- Bisaccia G, Ricci F, Khanji MY, et al. Cardiovascular Morbidity and Mortality Related to Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Probl Cardiol*. 2023;48(6):101643. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2023.101643
- Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, et al.. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016; 64: 73-84.
- Estes C, Razavi H, Loomba R, et al.. Modelling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and the United States for the period 2016-2030. *J Hepatol* 2018; 69: 896-904.
- Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Mayev I.V. et al. Non-alcoholic fatty liver disease prevalence among patients outpatient practice of the Russian Federation: DIREG 2 study results. *RJGGK*. 2015, 6: 31-41.
- Drapkina O.M., Ivashkin V.T. Epidemiologic features of non-alcoholic fatty liver disease in Russia (Results of open multicenter prospective observational study DIREG L 01903). *RJGGK*. 2014; 24(4): 32-38.
- Boytsov S.A., Drapkina O.M., Shlyakhto E.V., Konradi A.O., Balanova Yu.A., Zhernakova Yu.V., Metelskaya V.A., Oshchepkova E.V., Rotar O.P., Shalnova S.A. Epidemiology of Cardiovascular Diseases and their Risk Factors in Regions of Russian Federation (ESSE-RF) study. Ten years later. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):3007. doi: 10.15829/1728-8800-2021-3007.
- Ma J., Hwang S.-J., Pedley A., Massaro J.M., Hoffmann U., Chung R.T., Benjamin E.J., Levy D., Fox C.S., Long M.T. Bi-directional analysis between fatty liver and cardiovascular disease risk factors. *J. Hepatol*. 2017;66:390-397. doi: 10.1016/j.jhep.2016.09.022.
- Ryoo J.H., Suh Y.J., Shin H.C., Cho Y.K., Choi J.-M., Park S.K. Clinical association between non-alcoholic fatty liver disease and the development of hypertension. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2014;29:1926-1931. doi: 10.1111/jgh.12643.
- Sung K.C., Wild S.H., Byrne C.D. Development of new fatty liver, or resolution of existing fatty liver, over five years of follow-up, and risk of incident hypertension. *J. Hepatol*. 2014;60:1040-1045. doi: 10.1016/j.jhep.2014.01.009.
- Sorrentino P., Terracciano L., D'Angelo S., Ferbo U., Bracigliano A., Vecchione R. Predicting fibrosis worsening in obese patients with NASH through parenchymal fibronectin, HOMA-IR, and hypertension. *Am. J. Gastroenterol*. 2010;105:336-344. doi: 10.1038/ajg.2009.587.
- Zhang T., Zhang C., Zhang Y., Tang F., Li H., Zhang Q., Lin H., Wu S., Liu Y., Xue F. Metabolic syndrome and its components as predictors of nonalcoholic fatty liver disease in a northern urban Han Chinese population: A prospective cohort study. *Atherosclerosis*. 2015;240: 144-148. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.02.049.
- Ng CH, Wong ZY, Chew NWS, et al. Hypertension is prevalent in non-alcoholic fatty liver disease and increases all-cause and cardiovascular mortality. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:942753. Published 2022 Aug 8. doi: 10.3389/fcvm.2022.942753.
- Russian Cardiological Scientific Society. Russian Scientific Medical Society of Therapists. Clinical recommendations. Arterial hypertension in adults. 2020. (in Russ.)
Российское кардиологическое научное общество. Российское научное медицинское общество терапевтов. Клинические рекомендации. Артериальная гипертензия у взрослых. 2020.
- Russian Scientific Medical Society of Therapists. Scientific Society of Gastroenterologists of Russia. Clinical recommendations. Non-alcoholic fatty liver disease in adults. 2022. (in Russ.)
Российское научное медицинское общество терапевтов. Научное общество гастроэнтерологов России. Клинические рекомендации. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых. 2022.
- Josloff K, Beiriger J, Khan A, et al. Comprehensive Review of Cardiovascular Disease Risk in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022;9(12):419. Published 2022 Nov 26. doi: 10.3390/jcdd9120419.
- Qiu YY, Zhang J, Zeng FY, Zhu YZ. Roles of the peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Pharmacol Res*. 2023;192:106786. doi: 10.1016/j.phrs.2023.106786.
- Liu T, Zhang L, Joo D, Sun SC. NF- κ B signaling in inflammation. *Signal Transduct Target Ther*. 2017;2:17023. doi:10.1038/sigtrans.2017.23.
- Potoupni V, Georgiadou M, Chatzigriva E, et al. Circulating tumor necrosis factor- α levels in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021;36(11): 3002-3014. doi: 10.1111/jgh.15631.
- Kubes P, Mehal WZ. Sterile inflammation in the liver. *Gastroenterology*. 2012;143(5):1158-1172. doi: 10.1053/j.gastro.2012.09.008.
- Vachliotis ID, Polyzos SA. The Role of Tumor Necrosis Factor-Alpha in the Pathogenesis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Curr Obes Rep*. 2023;12(3):191-206. doi: 10.1007/s13679-023-00519-y.
- Hyogo H, Yamagishi S, Maeda S, Kimura Y, Ishitobi T, Chayama K. Atorvastatin improves disease activity of nonalcoholic steatohepatitis partly through its tumour necrosis factor- α -lowering property. *Dig Liver Dis*. 2012;44(6):492-496. doi: 10.1016/j.dld.2011.12.013.
- Boustany CM, Bharadwaj K, Daugherty A, Brown DR, Randall DC, Cassis LA. Activation of the systemic and adipose renin-angiotensin system in rats with diet-induced obesity and hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2004;287(4):R943-R949. doi: 10.1152/ajpregu.00265.2004.
- Wei Y, Clark SE, Morris EM, et al. Angiotensin II-induced non-alcoholic fatty liver disease is mediated by oxidative stress in transgenic TG(mRen2)27(Ren2) rats. *J Hepatol*. 2008;49(3):417-428. doi: 10.1016/j.jhep.2008.03.018.
- Putnam K, Shoemaker R, Yiannikouris F, Cassis LA. The renin-angiotensin system: a target of and contributor to dyslipidemias, altered glucose homeostasis, and hypertension of the metabolic syndrome. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012;302(6):H1219-H1230. doi: 10.1152/ajpheart.00796.2011.
- Tipnis SR, Hooper NM, Hyde R, Karran E, Christie G, Turner AJ. A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. *J Biol Chem*. 2000;275:33238-33243.

27. Zhang X, Wong GL, Yip TC, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors prevent liver-related events in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2022;76(2):469-482. doi:10.1002/hep.32294.
28. Siddiqui MT, Amin H, Garg R, et al. Medications in type-2 diabetics and their association with liver fibrosis. *World J Gastroenterol*. 2020;26(23):3249-3259. doi: 10.3748/wjg.v26.i23.3249.
29. Pelusi S, Petta S, Rosso C, et al. Renin-Angiotensin System Inhibitors, Type 2 Diabetes and Fibrosis Progression: An Observational Study in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *PLoS One*. 2016;11(9):e0163069. Published 2016 Sep 20. doi: 10.1371/journal.pone.0163069.
30. Borém LMA, Neto JFR, Brandi IV, Lelis DF, Santos SHS. The role of the angiotensin II type I receptor blocker telmisartan in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: a brief review. *Hypertens Res*. 2018;41(6):394-405. doi: 10.1038/s41440-018-0040-6.
31. Efremova O.A., Chernobay P.E., Pogurelskaya E.P. Experience of using telmisartan, atorvastatin and ursodeoxycholic acid in patients with arterial hypertension in combination with non-alcoholic fatty liver disease. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2021;41(5):75-82. (In Russ.) doi: 10.18699/SSMJ20210510.
Ефремова, О.А. Опыт применения телмисартана, аторвастатина и урсодезоксихолевой кислоты у больных артериальной гипертензией в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени / О.А. Ефремова, П.Е. Чернобай, Е.П. Погурельская // Сибирский научный медицинский журнал. — 2021. — Т. 41, № 5. — С. 75-82. — doi: 10.18699/SSMJ20210510. — EDN HEWIUA.
32. Musso G, Gambino R, Cassader M. Gut microbiota as a regulator of energy homeostasis and ectopic fat deposition: mechanisms and implications for metabolic disorders. *Curr Opin Lipidol*. 2010;21(1):76-83. doi: 10.1097/MOL.0b013e3283347ebb.
33. Huang X, Chen W, Yan C, et al. Gypenosides improve the intestinal microbiota of non-alcoholic fatty liver in mice and alleviate its progression. *Biomed Pharmacother*. 2019;118:109258. doi: 10.1016/j.biopha.2019.109258.
34. Adnan S, Nelson JW, Ajami NJ, et al. Alterations in the gut microbiota can elicit hypertension in rats. *Physiol Genomics*. 2017;49(2):96-104. doi: 10.1152/physiolgenomics.00081.2016.
35. Li Y, Zhao D, Qian M, et al. Amlodipine, an anti-hypertensive drug, alleviates non-alcoholic fatty liver disease by modulating gut microbiota. *Br J Pharmacol*. 2022;179(9):2054-2077. doi: 10.1111/bph.15768.
36. Xing SS, Tan HW, Bi XP, Zhong M, Zhang Y, Zhang W. Felodipine reduces cardiac expression of IL-18 and perivascular fibrosis in fructose-fed rats. *Mol Med*. 2008;14(7-8):395-402. doi: 10.2119/2008-00024.Xing.
37. Mitten EK, Portincasa P, Baffy G. Portal Hypertension in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Challenges and Paradigms. *J Clin Transl Hepatol*. 2023;11(5):1201-1211. doi: 10.14218/JCTH.2023.00029.
38. Kerbert AJ, Chiang FW, van der Werf M, et al. Hemodynamic response to primary prophylactic therapy with nonselective β -blockers is related to a reduction of first variceal bleeding risk in liver cirrhosis: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017;29(4):380-387. doi: 10.1097/MEG.0000000000000812.
39. Gupta V, Rawat R, Shalimar, Saraya A. Carvedilol versus propranolol effect on hepatic venous pressure gradient at 1 month in patients with index variceal bleed: RCT. *Hepatol Int*. 2017;11(2):181-187. doi: 10.1007/s12072-016-9765-y.
40. Zacharias AP, Jeyaraj R, Hobolth L, Bendtsen F, Gluud LL, Morgan MY. Carvedilol versus traditional, non-selective beta-blockers for adults with cirrhosis and gastroesophageal varices. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;10(10):CD011510. doi: 10.1002/14651858.CD011510.pub2.
41. Yoshiji H, Nagoshi S, Akahane T, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for Liver Cirrhosis 2020. *J Gastroenterol*. 2021;56(7):593-619. doi: 10.1007/s00535-021-01788-x.
42. Russian Society for the Study of the Liver. Russian Gastroenterological Association. Clinical recommendations. Cirrhosis and fibrosis of the liver. 2021. (in Russ.)
Российское общество по изучению печени. Российская гастроэнтерологическая ассоциация. Клинические рекомендации. Цирроз и фиброз печени. 2021.
43. Okovity S.V., Raikhelson K.L., Volnukhin A.V., Kudlai D. A. Hepatoprotective properties of glycyrrhizic acid. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;184(12): 96-108. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-184-12-96-108
44. Mamedov M. N., Drapkina O. M. Choice of antihypertensive therapy in patients with arterial hypertension and chronic liver diseases. *RFK*. 2008. No. 4. (in Russ.)
Мамедов М. Н., Драпкина О. М. Выбор антигипертензивной терапии у больных с артериальной гипертензией и хроническими заболеваниями печени // РФК. 2008. №4.
45. Lazebnik L.B., Komissarenko I.A., Mikheeva O.M. The choice of antihypertensive drug in a patient with arterial hypertension and liver pathology. *Consilium Medicum*. 2014; 16 (8): 24-27. (in Russ.)
Лазебник Л.Б., Комиссаренко И.А., Михеева О.М. Выбор антигипертензивного препарата у больного артериальной гипертензией и патологией печени. *Consilium Medicum*. 2014; 16 (8): 24-27.
46. Ramandi A, George J, Merat S, et al. Polypill protects MAFLD patients from cardiovascular events and mortality: a prospective trial. *Hepatol Int*. 2023;17(4): 882-888. doi: 10.1007/s12072-023-10542-9.
47. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA) [published online ahead of print, 2023 Jun 21]. *J Hypertens*. 2023;10.1097/HJH.0000000000003480. doi: 10.1097/HJH.0000000000003480.
48. Hirata T, Tomita K, Kawai T, et al. Effect of Telmisartan or Losartan for Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Fatty Liver Protection Trial by Telmisartan or Losartan Study (FANTASY) [published correction appears in *Int J Endocrinol*. 2014;2014:302602. Dosage error in published abstract; MEDLINE/PubMed abstract corrected]. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:587140. doi: 10.1155/2013/587140.
49. Baranova EI, Berezina AV, Melioranskaya EI, Polyakova EA. Safety and Efficacy of Amlodipine, Lisinopril and Rosuvastatin Therapy in Patients With Metabolic Syndrome and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Kardiologiya*. 2015;55(10):68-75. doi: 10.18565/cardio.2015.10.68-75.

50. Leonova M.V., Yavelov I.S., Upnitsky A.A. and etc.; edited by Leonova M.V. *Clinical pharmacology in cardiology: a practical guide for doctors*. Moscow: LLC Publishing House "Medical Information Agency", 2023, pp. 78-98.
Леонова М.В., Явелов И.С., Упницкий А.А. и др.; под ред. Леоновой М.В. *Клиническая фармакология в кардиологии: практическое руководство для врачей*. Москва: ООО «Издательство «Медицинское информационное агенство», 2023, стр. 78-98.
51. Leonova M.V., Yavelov I.S., Upnitsky A.A. and etc.; edited by Leonova M.V. *Clinical pharmacology in cardiology: a practical guide for doctors*. Moscow: LLC Publishing House "Medical Information Agency", 2023, pp. 98-116.
Леонова М.В., Явелов И.С., Упницкий А.А. и др.; под ред. Леоновой М.В. *Клиническая фармакология в кардиологии: практическое руководство для врачей*. Москва: ООО «Издательство «Медицинское информационное агенство», 2023, стр. 98-116.
52. Farsang C, Dézsi CA, Brzozowska-Villatte R, De Champvallins M, Glezer M, Karpov Y. Beneficial Effects of a Perindopril/Indapamide Single-Pill Combination in Hypertensive Patients with Diabetes and/or Obesity or Metabolic Syndrome: A Post Hoc Pooled Analysis of Four Observational Studies. *Adv Ther*. 2021;38(4):1776-1790. doi: 10.1007/s12325-021-01619-8.
53. Zhou H, Toshiyoshi M, Zhao W, Zhao Y, Zhao Y. Statins on nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of 14 RCTs. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(26):e33981. doi: 10.1097/MD.00000000000033981.
54. Duell PB, Welty FK, Miller M, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Risk: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2022;42(6):e168-e185. doi: 10.1161/ATV.0000000000000153.

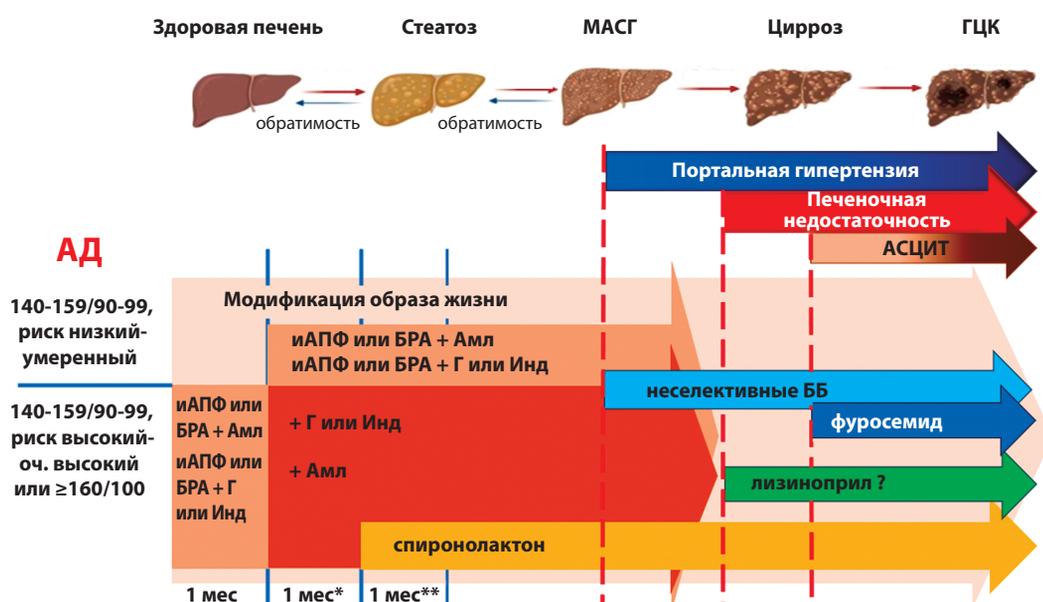
К статье

Выбор антигипертензивной терапии при различных стадиях метаболически ассоциированной стеатозной болезни печени (стр. 52–61)

To article

Choice of antihypertensive therapy at various stages of metabolically associated liver disease (p. 52–61)

Рисунок 1.
Алгоритм ведения
пациентов
с артериальной
гипертензией
и МАСБП



Примечание:

* — дополнительное назначение препарата, если не достигнуты целевые значения АД на предыдущем этапе;

** — дополнительное назначение спиронолактона, если не достигнуты целевые значения АД, при этом на предыдущем этапе три гипотензивных препарата назначены в максимальной дозе.

Сокращения:

иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (предпочтителен лизиноприл); БРА — блокатор рецепторов к ангиотензину AT-1 (предпочтителен телмисартан); Амл — амлодипин; Г — гидрохлортиазид; Инд — индапамид; Неселективные ББ — неселективные бета-блокаторы (предпочтителен карведилол до развития печеночной энцефалопатии, позже — пропранолол).