

ГЕПАТОПРОТЕКЦІЯ ПРИ ІШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

**В.А. Визир, И.Н. Волошина, И.А. Мазур,
Н.А. Волошин, И.Б. Приходько**

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, нарушения функций печени, титотриазолин.

Распространенность и заболеваемость ишемической болезнью сердца (ИБС) в Украине составляет одну треть в структуре заболеваний сердечно-сосудистой системы [6]. Главными причинами смертности при ИБС являются инфаркт миокарда и внезапная (аритмическая) смерть, поэтому длительная, патогенетически обоснованная многокомпонентная терапия данной патологии является жизненно необходимой. Во многих крупных рандомизированных исследованиях была доказана эффективность антиагрегантной, липидоснижающей, гипотензивной, антиаритмической терапии в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых катастроф, однако вопросы безопасности данных групп препаратов, особенно в условиях комбинирования, освещены недостаточно [6, 10, 15]. Пациенты с ИБС, получающие длительную терапию тремя-четырьмя препаратами, зачастую обеспокоены вопросом об экстракардиальных влияниях данных лекарственных средств, особенно на функцию желудочно-кишечного тракта и почек. Получив при этом ответ от врача, что польза от медикаментозной терапии гораздо больше, чем наносимый вред печени, многие пациенты нарушают комплаенс на амбулаторном этапе, занимаясь самолечением либо отменяя часть препаратов. В результате постулируемые отечественные и международные рекомендации о как можно более длительной антиишемической терапии становятся формальностью, что неблагоприятно сказывается на показателях заболеваемости и смертности населения [6, 9, 13].

Учитывая детоксикационную роль печени, можно априорно утверждать, что не существует лекарственных препаратов, которые в определенных условиях не вызывали бы нарушение ее функций [2, 8]. В литературных источниках отмечено увеличение количества случаев лекарственных поражений печени, которое связано с широкой доступностью медикаментов вследствие расширения безрецептурного их отпуска. Известно, что вероятность побочных реакций возрастает с увеличением количества одновременно принимаемых лекарств. Если больной принимает одновременно 6 или более препаратов, вероятность побочного действия может составлять до 80% [2, 12]. В большинстве случаев гепатобилиарные осложнения реализуются изолированным повышением уровня аминотрансфераз без отчетливых клинических проявлений или сопровождаются умеренным астеническим и диспепсическим синдромами [8, 14]. Бессимптомное повышение уровня аминотрансфераз может наблюдаться при использовании таких лекарственных

средств, как амиодарон, статины, аспирин, то есть обязательных препаратов для лечения ИБС. Практически во всех крупномасштабных исследованиях по применению амиодарона у больных ИБС было отмечено достоверно большая частота нарушений функции печени по сравнению с плацебо. Так, в исследовании ATMAI проанализированы основные побочные эффекты амиодарона, о которых сообщалось в 6 двойных слепых плацебоконтролируемых испытаниях [9]. Показано, что амиодарон повышал риск развития гипотиреоза — отношение шансов (ОШ) составило 7,3, гипертиреоза (ОШ = 2,5), легочных инфильтратов (ОШ = 3,1), брадикардии (ОШ = 2,6) и нарушения функции печени (ОШ = 2,7). Через 2 года в группе больных, принимающих амиодарон от лечения отказалось больше пациентов, чем в группе принимающих плацебо (41 и 27% соответственно). Главным образом это произошло из-за побочных эффектов. При этом в метаанализе ATMAI были использованы данные по каждому больному, но многофакторный регрессионный анализ проведен не был. В исследовании CAMIAT до полного окончания испытания было исключено 42,3% больных, получавших амиодарон, и 28,5%, получавших плацебо. Разница между этими показателями была обусловлена, в основном, побочными эффектами амиодарона [11]. В многоцентровом исследовании КОРСАР-СН, проводившемся в Украине, частота побочных эффектов амиодарона, потребовавшего его отмены, составила 4,9%. Однако исследование проводили в течение 3 нед, чего явно недостаточно для оценки безопасности длительного применения препарата [3].

Изолированное повышение активности аминотрансфераз при длительном приеме лекарственных средств, метаболизирующихся в печени, может впоследствии способствовать развитию тяжелых гепатитов с трансформацией в цирроз [8, 14], бессимптомное течение которого отмечается более чем у 30% пациентов. В связи с этим наличие изолированного цитолитического синдрома может быть расценено как возможный маркер лекарственной патологии печени. Для коррекции медикаментозных гепатопатий рекомендовано назначать гепатопротекторы, воздействующие на основные патогенетические механизмы повреждения органа [7, 8]. Одним из высокоэффективных гепатопротекторов является титотриазолин, обладающий одновременно антиоксидантным, мембраностабилизирующим, антиоксидантным, репаративным, противовоспалительным и иммуномодулирующим влиянием на печень [4].

Таблиця 1. **Форми ішемічної хвороби серця у хворих**

Діагноз	Кількість спостережень	
	Абс.	%
ІБС, постінфарктний кардіосклероз, желудочкова екстрасистоля	11	21,2
ІБС, постінфарктний кардіосклероз, персистируюча форма фібриляції предсердий	8	15,4
ІБС, дифузний кардіосклероз, персистируюча предсердий	9	17,3
ІБС, стабільна стенокардія напруження III ФК, желудочкова екстрасистоля	14	26,9
ІБС, стабільна стенокардія напруження III ФК, персистируюча форма фібриляції предсердий	10	19,2

Цілью нинішнього дослідження явилась оцінка впливу тривалої терапії аміодароном на функцію печінки у хворих ішемічної хворобою серця і можливості корекції порушень гепатопротектором «Тіотриазолін» (виробництва «Галічфарм», корпорація «Артеріум»).

Матеріали і методи дослідження

Обстежено 52 пацієнта (39 чоловік, 13 жінок) з документованою ішемічною хворобою серця, які отримували комбіновану медикаментозну терапію, згідно з національними та міжнародними рекомендаціями, протягом 3 міс і більше [6, 10, 15]. Середній вік хворих становив $(56,7 \pm 3,4)$ років. Критерієм включення пацієнтів в дослідження був тривалий прийом трьох і більше препаратів, обов'язковим з яких був аміодарон, призначений для лікування манифестних аритмій. В табл. 1 представлено частота різних форм ІБС в когорті хворих. Критеріями виключення були документовані гепатити і циррози печінки різної етіології, діагностовані до початку прийому препаратів для лікування ІБС.

Для оцінки функціонального стану печінки були проаналізовані вміст білірубіну, активність аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, тимолова проба, рівні щелочної фосфатази до прийому препаратів і через 3 міс терапії. В ці ж терміни всім хворим проводили ультразвукове дослідження печінки. При перевищенні перерахованих показників референтних значень на фоні проводимої терапії пацієнтам додатково призначали тіотриазолін в дозі 600 мг/сут (по 2 табл. 3 рази в 1 сут) впродовж 21 сут, після чого знову аналізували лабораторні показники. Отримані результати обробляли методами варіаційної статистики, різницю вважали достовірною при $P < 0,05$.

Результати і їх обговорення

Аналіз отриманих результатів показав, що базисна терапія ІБС у одного пацієнта складалася з середнього з чотирьох основних препаратів (табл. 2). Аміодарон призначали всім пацієнтам, другим по частоті призначення був аспірин, далі — β -блокатори, статини, нітрати, ІАПФ і антикоагулянти. Ба-

зисна терапія призначалася згідно з національними та міжнародними рекомендаціями, в яких постулюється неопределено тривалий прийом цих препаратів.

До прийому базисної терапії у хворих ІБС було суб'єктивних і об'єктивних ознак ураження печінки. Через 3 міс прийому препаратів на почуття важкості в правому подребер'ї скаржилися 6 пацієнтів (11,5%). Збільшення розмірів печінки і ознаки різних форм стеатоза, верифіковані при ультразвуковому дослідженні, відзначені у 14 хворих (26,9%). Безсимптомний цитолітичний синдром зареєстровано у 25 хворих (48%). Динаміка основних лабораторних показників, що характеризують функціональний стан печінки, представлено в табл. 3.

Як видно з наведених даних, достовірне збільшення рівнів амінотрансфераз і тимолової проби, що є критеріями цитолітичного синдрому, відзначено у 31 пацієнта (59,6%). Також відзначено тенденцію до підвищення рівнів загального білірубіну і щелочної фосфатази, однак їх значення не перевищували референтні на фоні базисної терапії. Отме-

Таблиця 2. **Удельний вага призначення препаратів в групі спостереження**

Препарат	Кількість спостережень	
	Абс.	%
Аміодарон	52	100
Аспірин	40	76,9
β -блокатори	37	71,2
Статини	32	61,5
Нітрати	20	38,5
іАПФ	19	36,5
Антикоагулянти	12	23,1
Інші групи препаратів	9	17,3

Таблиця 3. **Динамика показателей функции печени на фоне лечения базисными препаратами**

Показатель	До лечения	Через 3 мес базисной терапии	Референтное значение
Общий билирубин, мкмоль/л	13,4 ± 2,1	19,8 ± 2,7	До 20,5
Тимоловая проба, Sh	2,3 ± 0,5	6,4 ± 0,6*	0—4
АЛТ, ммоль/л	0,45 ± 0,03	1,12 ± 0,04*	0,10—0,68
АСТ, ммоль/л	0,32 ± 0,02	0,85 ± 0,03*	0,10—0,45
Щелочная фосфатаза, нмоль/(с-л)	2054 ± 56,5	2212 ± 58,6	740—2290

Примечание. * $P < 0,01$ по сравнению с показателем до лечения.

Таблиця 4. **Динамика показателей функции печени на фоне применения тиотриазолина**

Показатель	Через 3 мес базисной терапии	На фоне базисной терапии + тиотриазолин	Исходное значение
Общий билирубин, мкмоль/л	19,8 ± 2,7	14,6 ± 2,2	13,4 ± 2,1
Тимоловая проба, Sh	6,4 ± 0,6	2,5 ± 0,4*	2,3 ± 0,5
АЛТ, ммоль/л	1,12 ± 0,04	0,52 ± 0,05*	0,45 ± 0,03
АСТ, ммоль/л	0,85 ± 0,03	0,46 ± 0,04*	0,32 ± 0,02
Щелочная фосфатаза, нмоль/(с-л)	2212 ± 58,6	2203 ± 51,3	2054 ± 56,5

Примечание. * $P < 0,01$ по сравнению со значением через 3 мес базисной терапии.

ны базисных препаратов не проводили, так как в этом случае значительно возрастал потенциальный риск развития сердечно-сосудистых осложнений и продолжение терапии представлялось рациональным.

В качестве гепатопротектора и стабилизатора клеточных мембран в дополнение к базисной терапии ИБС 31 пациенту с документированными нарушениями функции печени был назначен тиотриазолин.

В результате гепатопротекторной терапии отмечена положительная динамика клинических и лабораторных симптомов. Так, через 21 сут после приема тиотриазолина у большинства пациентов уменьшилась выраженность астенического синдрома. На тяжесть в правом подреберье продолжал жаловаться один больной, который, однако, отмечал уменьшение выраженности болевого синдрома. Размеры и эхоструктура печени, подтвержденные ультразвуковым исследованием, нормализовались у 10 пациентов (32,2%). Анализ динамики лабораторных показателей на фоне приема тиотриазолина свидетельствовал о достоверном снижении уровней аминотрансфераз и тимоловой пробы, причем их значения были сопоставимы с исходными показателями (табл. 4).

Таким образом, применение тиотриазолина на фоне базисной терапии у больных ИБС способствовало достоверному снижению количества побочных эффектов, обусловленных многокомпонентной терапией. Это объясняется, прежде всего, особенностями механизмов взаимодействия изучаемых препаратов.

В данном исследовании амиодарон получали все пациенты, поэтому выявленные изменения следует рассматривать с точки зрения влияния этого препарата на метаболизм клеток печени. Амиодарон медленно всасывается в желудочно-кишечном тракте и связывается с белками плазмы. Максимальная концентрация амиодарона в плазме достигается в течение нескольких часов после его приема. Препарат депонируется в жировой ткани, скелетных мышцах, печени и других органах. Период полувыведения амиодарона может колебаться от нескольких недель до 3 мес [1], что обуславливает медленное начало и длительный эффект. Накапливаясь в митохондриях гепатоцитов, препарат подавляет метаболизм жирных кислот и вызывает стеатоз печени (теория «первичного толчка») [1, 5, 8, 13]. Амиодарон также нарушает процессы переноса электронов в дыхательной цепи, что способствует выработке супероксиданионов, инициирующих каскад оксидативного стресса, приводящего к повреждению печени и развитию стеатогепатита (теория «второго толчка»). Препарат значительно повышает продукцию митохондриями активных форм кислорода и в 5—10 раз интенсифицирует активность оксидативного стресса. Активные формы кислорода потенцируют перекисное окисление липидов. При этом высвобождаются продукты перекисного окисления, повреждающие мембраны гепатоцитов и других клеток печени. В дальнейшем активные формы кислорода и продукты пероксида-

ции повреждают дыхательную цепь и митохондриальный геном, что приводит к апоптозу и некрозу вследствие энергетического дисбаланса. Активные формы кислорода оказывают также стимулирующее влияние на звездчатые клетки, что в итоге вызывает фиброз. При микроскопическом исследовании установлено крупнокапельное ожирение гепатоцитов.

Мелкокапельное ожирение гепатоцитов может развиваться и на фоне приема аспирина, который в данном исследовании был вторым по частоте назначения [8]. Жировые капли непосредственно не повреждают гепатоциты, но в ряде случаев вызывают воспалительные изменения, подобные алкогольному гепатиту: набухание гепатоцитов и отложение в них телец Меллори, инфильтрация нейтрофилами и перипеллюлярный фиброз. Данная особенность может трактоваться как неалкогольный стеатогепатит, который является предцирротическим состоянием [8].

Статины могут вызвать увеличение чувствительности рецепторов гепатоцитов к липопротеидам низкой плотности, в результате чего увеличивается захват клетками печени жирных кислот, что вызывает гиполлипидемический эффект. Избыток жирных кислот в гепатоцитах в условиях повышенной активности процессов оксидативного стресса приводит к накоплению недоокисленных жирных кислот внутри гепатоцитов. Недоокисленные жирные кислоты повреждают мембраны гепатоцитов, вызывая цитолиз. Таким образом, длительное применение амиодарона, аспирина и статинов может потенцировать негативные эффекты относительного повреждающего влияния на печень, вызывая, по меньшей мере, стеатогепатит. Учитывая тот факт, что основным патофизиологическим компонентом стеатогепатита является оксидативный стресс, при котором значительно снижен уровень супероксиддисмутазы, назначение эффективной антиоксидантной и антиапоптотической терапии представляется актуальным и рациональным. Добавление тиотриазолина к базисному лечению ИБС в данном исследовании значительно улучшало клиническо-биохимические показатели функции печени. Это объясняется способностью препарата «улавливать» активные формы кислорода, которые в большом количестве вырабатываются в митохондриях гепатоцитов под влиянием амиодарона. Подобное действие тиотриазолин проявляет благодаря наличию в

его структуре тиогруппы, которая придает всей молекуле высокие восстановительные свойства и способность принимать электроны от активных форм кислорода [4]. Активируя внутриклеточные антиоксидантные ферменты, тиотриазолин способствует более экономному расходованию эндогенного токоферола и предотвращает процессы окисления липидов, которые накапливаются в большом количестве в гепатоцитах под влиянием аспирина, статинов и амиодарона. При этом жирные кислоты представляют угрозу для клеточного функционирования при условии активации их окисления. Отчетливый гепатопротекторный эффект тиотриазолина был продемонстрирован во многих экспериментальных и клинических исследованиях, проведенных ранее в различных регионах Украины [4]. В работах, выполненных под руководством профессора В.Н. Хворостинки, после изучения действия тиотриазолина (в сравнении с «Карсиллом») сделано заключение, что больным с диффузными поражениями печени с преимущественным нарушением пигментного, белкового и ферментативного обмена предпочтительнее назначать тиотриазолин [7].

Таким образом, в традиционной кардиологической практике существует необходимость в оценке возможных взаимодействий длительного применения традиционных препаратов для лечения ишемической болезни сердца, в частности амиодарона, с другими препаратами, которые могут существенно повлиять на эффективность и безопасность лечения.

Выводы

1. Базисная терапия ишемической болезни сердца, применяемая длительное время, может вызывать нарушение функции печени по типу неалкогольного стеатогепатита или малосимптомного цитолитического синдрома.

2. В случае необходимости длительного приема базисных препаратов для лечения ишемической болезни сердца целесообразно назначать эффективные гепатопротекторы, из которых наибольшее патогенетическое обоснование имеет тиотриазолин.

3. Тиотриазолин достоверно уменьшает количество и выраженность побочных эффектов препаратов, традиционно применяемых при ишемической болезни сердца, что позволяет рекомендовать его для уменьшения явлений гепатотоксичности.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бобров В.А. Клиническая фармакодинамика и фармакокинетика амиодарона и тактика его применения // Ліки.— 2003.— № 2.— С. 44—48.
2. Вікторов О. П., Порохняк Л. А. Побічний вплив ліків на печінку // Ліки.— 1996.— № 1.— С. 3—13.
3. Воронков Л.Г., Дзяк Г.В., Целуйко В.И. и др. Организация и результаты многоцентрового исследования КОРСАР-СН // Укр. кардіол. журн.— 2005.— № 1.— С. 62—67.
4. Мазур И.А., Волошин Н.А., Чекман И.С. и др. Тиотриазолин: фармакологические аспекты и клиническое применение.— Запоріжжя, 2005.— 160 с.
5. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Лебедева О.В. и др. Амиодарон (кордарон): место в современной антиарит-

мической терапии // Клин. фарм. и тер.— 1999.— № 8 (4).— С. 71—77.

6. Стан здоров'я народу України у зв'язку із хворобами системи кровообігу та можливі шляхи його покращання. Аналітично-статистичний посібник для лікарів — кардіологів, ревматологів, терапевтів загальної практики / За ред. В.М. Коваленка.— К., 2004.— 124 с.

7. Хворостинка В.Н. Эффективность применения тиотриазолина при хронических гепатитах и циррозах печени.— Харьковский мед. ин-т, 1992.

8. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: практ. рук-во.: Пер. с англ. / Под ред. З.Г. Апросиной, М.А. Мухина.— М.: Гэотар Медицина, 1999.— 864 с.

9. Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of indi-

vidual data from 6500 patients in randomized trials // *Lancet*.— 1997.— Vol. 350.— P. 1417—1424.

10. ACC/AHA 2002 Guidelines Update for the management of patients with chronic stable angina — summary article. A Report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines [Committee on management of patients with chronic stable angina] // *Circulation*.— 2003.— 107.— P. 149—158.

11. Cairns J.A., Connolly S.J., Roberts R., Gent M. Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT: Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial Investigators // *Lancet*.— 1997.— Vol. 349.— P. 675—682.

12. DeLeve L.D., Kaplowitz N. Mechanisms of drug-induced liver disease // *Gastroenterol. Clin. N. Am.*— 1995.— Vol. 24.— P. 787—810.

13. Goldschlager N., Epstein A.E., Naccarelli G. et al. Practical guidelines for clinicians who treat patients with amiodarone // *Arch. Intern. Med.*— 2000.— Vol. 160.— P. 1741—1748.

14. Madan K., Batra Y., Panda S.K. et al. Role of polymerase chain reaction and liver biopsy in the evaluation of patient with asymptomatic transaminitis: implication in diagnostic approach // *J. Gastroenterol. Hepatol.*— 2004.— Vol. 19.N 11.— P. 1291—1299.

15. O'Rourke R.A. Optimal medical management of patients with chronic ischemic heart disease // *Curr. Probl. in Cardiol.*— 2001.— Vol. 26, N 3.— P. 193—238.

ГЕПАТОПРОТЕКЦІЯ ПРИ ІШЕМІЧНІЙ ХВОРОБІ СЕРЦЯ

В.А. Візир, І.М. Волошина, І.А. Мазур, М.А. Волошин, І.Б. Приходько

У статті представлено дані щодо оцінки впливу тривалої комбінованої терапії у хворих на ішемічну хворобу серця на функцію печінки. Через 3 міс традиційної базисної терапії у 14 хворих (26,9%) виявлено ознаки стеатозу печінки, що засвідчено під час ультразвукового дослідження. Асимптомний цитолітичний синдром зареєстровано у 25 хворих (48%). Доведено ефективність гепатопротекторної дії тіотриазоліну при лікуванні порушень функції печінки у хворих на ішемічну хворобу серця. Доцільність призначення тіотриазоліну обґрунтовано з точки зору корекції ключових патофізіологічних механізмів стеатогепатиту.

HEPATOPROTECTION AT ISCHEMIC HEART DISEASE

V.A. Vizir, I.N. Voloshina, I.A. Mazur, N.A. Voloshin, I.B. Prihod'ko

In the article the data have been presented on the effects of long-term combined therapy on hepatic function of patients with ischemic heart disease. Three months of the standard basic therapy resulted in the signs of hepatic stenosis in 14 (26.9%) patients that were revealed during ultrasonic examinations. The asymptomatic cytolytic syndrome was registered in 25 patients (48%). The effectiveness of hepatoprotective effects of Thiotriazolin has been proved in the treatment of liver dysfunction in patients with ischemic heart disease. The rationale for Thiotriazolin administration has been substantiated from the point of view of the correction of the key pathophysiological mechanisms of steatohepatitis.