

## Застосування L-аргініну з метою профілактики гепатоцелюлярної токсичності аміодарону у хворих з фібриляцією передсердь

О.І.Данилюк

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»  
Івано-Франківськ, Україна

У роботі вивчена можливість попередження виникнення аміодароніндукованої гепатотоксичності у хворих з фібриляцією передсердь ішемічного генезу. Обстежено 120 хворих на кардіосклероз (дифузний та постінфарктний) з порушенням ритму за типом фібриляції передсердь і СН ІІА ст. Установлено, що у хворих, які протягом 12 місяців приймали аміодарон у стандартних дозах, розвивався холестатичний синдром зі збільшенням активності лужної фосфатази, рідше – цитолітичний синдром зі збільшенням активності аланінамінотрансферази, аспаратамінотрансферази, що супроводжувалось енергетичним напруженням гепатоцитів зі зростанням активності аргінази, активацією процесів перекисного окислення ліпідів. Поєднане застосування глутаргіну з аміодароном дозволило зменшити відсоток осіб з проявами аміодароніндукованої гепатоцелюлярної токсичності.

**Ключові слова:** аміодарон, гепатоцелюлярна токсичність, L-аргінін, фібриляція передсердь.

### ВСТУП

Фібриляція передсердь (ФП) – найпоширеніше серед тих, що потребують лікування, порушення ритму серця, питома вага якого наближається до 1%, з віком зростає, досягаючи 9% в осіб, старших 80 років. ФП є прогностично несприятливим порушенням ритму серця, оскільки супроводжується зростанням в 1,5-2 рази загальної та серцево-судинної смертності, частоти розвитку хронічної серцевої недостатності, підвищує ризик виникнення ін-

сульту, важко піддається лікуванню та знижує якість життя [5].

Поміж усіх класів антиаритмічних засобів найефективнішим та найчастіше застосовуваним препаратом для лікування ФП є аміодарон. Незважаючи на високу ефективність, відомою є тирео-, пульмо-, гепато- та нейротоксичність даного препарату [9].

Відомим є токсичний вплив аміодарону на структурно-функціональний стан печінки. Накопичуючись у мітохондріях гепатоцитів, препарат має здатність пригнічувати метаболізм вільних жирних кислот і, ймовірно, викликати стеатоз печінки (теорія «первинного поштовху») [8, 9, 11]. Аміодарон також порушує процеси переносу електронів у дихальному ланцюзі, що сприяє продукції супероксиданіонів, які ініціюють каскад оксидативного стресу, що призводить до ушкодження печінки і розвитку стеатогепатиту (теорія «другого поштовху») [3, 9, 10, 12]. Препарат значно підвищує продукцію мітохондріями активних форм кисню, які потенціюють перекисне окислення ліпідів (ПОЛ), при цьому звільняються продукти пероксидації (дієнові кон'югати, малоновий альдегід, дієнокетони, основи Шиффа, гідроперекиси ліпідів та ін.), які руйнують мембрани гепатоцитів. У подальшому активні форми кисню, продукти пероксидації та цитокіни ушкоджують дихальний ланцюг і мітохондріальний геном, що призводить до апоптозу і некрозу внаслідок енергетичного дисбалансу [2, 7].

Порушення функції печінки супроводжується широким спектром змін ліпідного, білкового, вуглеводного та інших видів обміну з розвитком цитолітичного (маркери – АлАТ, АсАТ), холестатичного (маркер – лужна фосфатаза), мезенхімально-запального (маркер – тимолова проба) чи синдрому печінково-клітинної недостатності (маркер – білірубін) [6].

Одним із лікарських засобів із широким спектром метаболічних фармакологічних ефектів та доведеною ефективністю гепатопротекторного впливу є глутаргін — препарат L-аргініну й глутамінової кислоти. Глутаргін є субстратом для синтезу оксиду азоту, виявляє цитопротекторну, гіпоамоніємічну, антиоксидантну й мембраностабілізуючу дію через здатність знижувати рівень продуктів ПОЛ, усуває метаболічні порушення в печінці. Глутаргін, виявляючи цитопротекторну й антиоксидантну дію, статистично вірогідно знижує активність АсАТ у крові, нормалізує коефіцієнт де Рітца [1].

З наведеного цілком очевидно, що глутаргін може бути застосований для попередження розвитку аміодароніндукованої токсичності, зокрема щодо печінки, шляхом корекції дисфункції ендотелію, оксидантного стресу й ендогенної інтоксикації [10, 12].

Медикаментозні гепатити частіше мають субклінічний перебіг, відсутні чіткі критерії клініко-лабораторної діагностики, тому їх вчасно не виявляють, що дозволяє розглядати цю проблему як актуальну в сучасній медицині [3, 7]. З іншого боку, стан печінки у багатьох випадках визначає перебіг захворювання та ефективність лікування. Але у хворих на ІХС з ФП, які тривалий час приймають аміодарон, функціональний стан печінки оцінюється недостатньо.

Для вироблення погодження в підходах до профілактики порушень функції печінки на фоні прийому аміодарону слід провести клінічне дослідження з метою встановлення, частоти й умов виникнення структурно-функціональних змін печінки під впливом аміодарону, вивчити їх патогенетичні механізми, особливості перебігу, ранньої діагностики, що і стало метою цієї роботи.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідження включено 120 хворих (36 жінок і 84 чоловіків) на кардіосклероз (дифузний та постінфарктний) з ФП (постійна та пароксизмальна/персистуюча форма) і СН ІІА ст. за М.Д.Стражеском — В.Х.Василенком у віці  $60,5 \pm 1,3$  року. У залежності від отриманого лікування було сформовано три групи: 1 групу ( $n=50$ ) склали хворі, котрі отримували аміодарон як антиаритмічний препарат у підтримувальній дозі 200 мг/добу (на тлі базової терапії в середніх дозах — раміприл  $7,5 \pm 0,81$  мг, верошпірон — 50 мг, торасемід —  $6,1 \pm 0,18$  мг, кислота ацетилсаліцилова — 75 мг, аторвастатин —  $15 \pm 2,3$  мг); 2 групу — хворі, котрі отри-

мували аміодарон у підтримувальній дозі 200 мг/добу та глутаргін по 250 мг 3 рази на день по 20 днів 1 раз в 3 міс. курсами на тлі базової терапії ( $n=50$ ; контрольну група (КГ) — 20 хворих з ідентичними порушеннями ритму, котрі отримували на тлі базової терапії як антиаритмічні засоби дигоксин у дозі  $0,377 \pm 0,02$  мг на тиждень і бісопролол у добовій дозі в середньому  $7,25 \pm 0,52$  мг. Групу референтних показників склали 15 практично здорових осіб. Групи були рандомізовані за статтю та віком. Усім пацієнтам 1 та 2 груп аміодарон було призначено вперше. Обстеження проводили до лікування, через 6 та 12 місяців від початку дослідження на фоні антиаритмічної терапії. Усім хворим проводили біохімічне дослідження із визначенням активності АлАТ, АсАТ, ЛФ, рівня загального білірубіну, тимолової проби за допомогою стандартних наборів реактивів ТОВ НВП «Філісіт-діагностика» (Україна). Аргіназу визначали за колориметричною методикою Сніпачо в модифікації В.А.Храмова та Г.Г.Листопада за допомогою наборів реактивів «Lachema» (Чехія). Вміст первинних продуктів ПОЛ — дієнових кон'югатів (ДК) у плазмі крові визначали за УФ поглинанням гептанових та ізопропанольних екстрактів за методикою Гаврилова В.Б. Рівень малонового альдегіду (МА) визначали в плазмі крові за методом реакції з тіобарбітуровою кислотою [4].

Статистична обробка отриманих результатів проводилася за допомогою статистичних програм Excel 2007 та GraphPad Prism 6.0. Нормальність розподілення оцінювали за критеріями Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk. Дані в тексті і в таблицях наведені у вигляді  $M \pm m$  (де  $M$  — середня арифметична,  $m$  — стандартна похибка). Для оцінки значущості відмінностей між вибірками з розподілом, що наближується до нормального, використовували критерій Стьюдента ( $t$ ). Достовірність різниці відносних величин встановлювали за критерієм Фішера ( $F$ ). Для оцінки лінійного кореляційного зв'язку між двома ознаками використовували коефіцієнт кореляції Pearson. Критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез вважали за 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналізуючи зміни ферментного спектра крові до лікування серед 120 хворих виявлено підвищений рівень загального білірубіну у 13 (10,8%), трансаміназ — у 35 (29,1%), лужної фосфатази — у 50 (41,75%), тимолової про-

ТАБЛИЦЯ 1

## Динаміка показників функціонального стану печінки в обстежених хворих (M±m)

Групи	Етапи	Загальний білірубін, мкмоль/л	АлАТ, ммоль/год <sup>х</sup> л	АсАТ, ммоль/год <sup>х</sup> л	Лужна фосфатаза, нмоль/с <sup>х</sup> л	Тимолова проба, од.	Аргіназа, мкмоль/0,1 мл
КГ (n=20) ІХС+ФП без аміодарону	до лікування	14,6±1,35	0,72±0,06	0,53±0,06	1822±174,2	3,2±0,29	0,191±0,03
	через 6 міс.	14,2±1,28	0,69±0,07	0,50±0,07	1788±163,2	3,1±0,26	0,184±0,03
	через 12 міс.	13,9±1,26	0,65±0,05	0,47±0,05	1730±168,4	3,1±0,24	0,179±0,02
1 група (n=50) ІХС+ФП з аміодароном	до лікування	15,1±1,33	0,73±0,05	0,55±0,03	1920±143,8	3,3±0,34	0,185±0,01
	через 6 міс.	18,6±1,47	0,79±0,05	0,64±0,04	2252±138,7	3,5±0,32	0,247±0,02*
	через 12 міс.	20,2±1,44*	0,99±0,06*	0,79±0,04*	2553±123,2*	3,6±0,29	0,274±0,02*
2 група (n=50) ІХС+ФП аміодарон+глутаргін	до лікування	15,3±1,45	0,74±0,06	0,51±0,03	1880±125,3	3,2±0,32	0,194±0,02
	через 6 міс.	12,0±1,12	0,55±0,04*	0,43±0,02*	1624±119,7	3,0±0,28	0,170±0,01
	через 12 міс.	9,8±1,08*	0,49±0,04*	0,32±0,02*	1356±121,2*	2,8±0,26	0,155±0,01*

**Примітки:** \* –  $p < 0,05$  у порівнянні з величинами до лікування; ІХС – ішемічна хвороба серця; ФП – фібриляція передсердь.

би – в 11 (9,2%), аргінази у 21 (17,5%) хворого, що свідчило про порушення функціонального стану печінки у хворих з ФП ішемічного генезу та СН ІІА ст. Як видно з табл. 1, за результатами обстеження хворих з ФП до лікування встановлено вірогідне підвищення вмісту у сироватці крові загального білірубину, АлАТ, АсАТ, лужної фосфатази, тимолової проби, аргінази порівняно з референтними показниками ( $p < 0,001$ ) (табл. 1). Істотних відмінностей рівня даних показників між хворими КГ, 1 та 2 груп на початку дослідження не виявлено.

У хворих 1 групи вже після 6 місяців прийому аміодарону виявлена тенденція до погіршення досліджуваних біохімічних показників функціонального стану печінки ( $p > 0,05$  для всіх значень).

Після 12 місяців лікування аміодароном у хворих 1 групи виявлено вірогідне зростання рівнів загального білірубину на 33,8%, активності АлАТ та АсАТ на 35,6% і 43,6% відповідно в порівнянні зі значеннями до лікування ( $p < 0,05$ ). Підвищений рівень трансаміназ виявлено у 21 (42,0%) хворого, загального білірубину – у 10 (20,0%) хворих у порівнянні з 12 (24,0%) та 5 (10,0%) хворих до лікування ( $p < 0,05$ ), що свідчило про поглиблення цитолітичного та синдрому печінково-клітинної недостатності відповідно. Рівень лужної фосфатази у хворих 1 групи підвищився на 32,9% проти рівня цього показника до лікування ( $p < 0,01$ ). Підвищений вміст лужної фосфатази виявлено у 35 (70,0%) хворих проти 20 (40,0%) хворих до лікування ( $p < 0,05$ ), що свідчило про поглиблення внутрішньопечінкового холестази. Про енергетичне напруження гепатоцитів свідчило зростання активності аргінази на 48,1% ( $p < 0,05$ ) у 17 (34,0%) хворих проти 8 (16%)

хворих до лікування ( $p < 0,05$ ). Також встановлено тенденцію до зростання рівня тимолової проби після 12 місяців лікування аміодароном ( $p > 0,05$ ), що є ознакою мезенхімально-запального синдрому.

Установлено, що у хворих КГ застосування базової терапії не призвело до вірогідної зміни біохімічних показників функціонального стану печінки та частки осіб з підвищеним їх рівнем ( $p > 0,05$ ).

Отже, за результатами біохімічного аналізу у переважної більшості (70,0%) хворих 1 групи на тлі лікування аміодароном констатовано холестатичний синдром, майже у половини – цитолітичний синдром (42,0%) та енергетичне напруження гепатоцитів (48,1%).

Приєднання до базової терапії й аміодарону глутаргину хворим 2 групи вже після 6 місяців лікування проявлялось вірогідною тенденцією до поліпшення функціонального стану печінки. Після 12 місяців лікування (табл. 1) рівень білірубину знизився на 35,5% ( $p < 0,01$ ), АлАТ на 33,8% ( $p < 0,01$ ), АсАТ – на 37,3% ( $p < 0,01$ ), лужної фосфатази – на 27,8% ( $p < 0,01$ ), аргінази – на 20,1% ( $p < 0,01$ ), тимолової проби – на 14,3% ( $p > 0,05$ ) проти рівня цих показників до лікування. Також нами виявлено тенденцію до зменшення частки осіб з підвищеним рівнем загального білірубину, АлАТ, АсАТ, лужної фосфатази та аргінази під впливом лікування аміодароном та глутаргіном ( $p < 0,01$ ).

Таким чином, застосування глутаргину дало можливість не лише попередити погіршення функціонального стану печінки, спровоковане аміодароном, але й поліпшити його порівняно зі станом до лікування.

Результати дослідження продуктів ПОЛ в обстежених хворих з ФП засвідчують вірогід-

ТАБЛИЦЯ 2

Динаміка показників перекисного окислення ліпідів в обстежених хворих ( $M \pm m$ )

Групи	Етапи	Малоновий альдегід, мкмоль/мл	Дієнові кон'югати, мкмоль/мл
КГ (n=20) ІХС+ФП без аміодарону	до лікування	5,93±0,48	1,25±0,11
	через 6 міс.	5,37±0,32	1,18±0,09
	через 12 міс.	5,25±0,36	1,14±0,06
1 група (n=50) ІХС+ФП з аміодароном	до лікування	5,85±0,32	1,24±0,12
	через 6 міс.	6,18±0,36	1,32±0,14
	через 12 міс.	6,73±0,39*	1,39±0,11*
2 група (n=50) ІХС+ФП аміодарон+глутаргін	до лікування	5,91±0,33	1,26±0,13
	через 6 міс.	4,48±0,29	1,01±0,08
	через 12 міс.	3,98±0,22*	0,86±0,06*

**Примітки:** \* –  $p < 0,05$  у порівнянні з величинами до лікування; ІХС – ішемічна хвороба серця; ФП – фібриляція передсердь.

не зростання вмісту у сироватці крові МА та ДК до лікування порівняно зі здоровими (табл. 2). Істотних відмінностей рівня МА та ДК між хворими КГ, 1 та 2 груп не виявлено.

Динаміка показників ПОЛ у хворих з ФП через 6 і 12 місяців лікування наведений в табл. 2.

Установлено, що у хворих КГ застосування базової терапії не призвело до вірогідної зміни продуктів пероксидації ( $p > 0,05$ ). У хворих 1 групи вже після 6 місяців прийому аміодарону виявлена тенденція до погіршення досліджуваних показників ПОЛ ( $p > 0,05$  для всіх значень), але після 12 місяців лікування рівень МА підвищився вже на 15,04% ( $p < 0,01$ ), ДК на 12,1% ( $p < 0,01$ ) проти рівня цих показників до лікування. Приєднання до базової терапії й аміодарону глутаргін хворим 2 групи вже після 6 місяців лікування проявлялося тенденцією до зниження продуктів ліпопероксидації ( $p > 0,05$ ), а після 12 місяців лікування рівень МА знизився вже на 32,65% ( $p < 0,01$ ), ДК на 31,74% ( $p < 0,01$ ) проти рівня цих показників до лікування.

Отже, при вивченні змін показників ПОЛ виявлено, що у хворих на ІХС з ФП, які тривалий час приймають аміодарон в стандартних дозах, активується ліпопероксидація, а приєднання глутаргін дозволяє зменшити прояви оксидантного стресу.

При оцінці взаємозв'язків встановлено прямий сильний кореляційний зв'язок між рівнями МА та ДК ( $r_{xy} = 0,84 \pm 0,11$ ,  $p < 0,05$ ), ЛФ ( $r_{xy} = 0,56 \pm 0,13$ ,  $p < 0,05$ ). Прямий середньої сили кореляційний зв'язок виявлено між рівнями МА та АсАТ ( $r_{xy} = 0,51 \pm 0,14$ ,  $p < 0,05$ ), АЛАТ ( $r_{xy} = -0,46 \pm 0,16$ ,  $p < 0,05$ ), що свідчить про роль прогресування оксидантного стресу у розвитку гепатоцелюлярної токсичності аміодарону.

## ВИСНОВКИ

1. Для хворих на ішемічну хворобу серця із фібриляцією передсердь, які тривалий час приймають аміодарон у стандартних дозах, характерним є розвиток медикаментозної гепатоцелюлярної токсичності препарату, яка в основному проявляється холестатичним синдромом зі збільшенням активності ЛФ, рідше – цитолітичним синдромом зі збільшенням активності АЛАТ, АсАТ, що супроводжувалось енергетичним напруженням гепатоцитів зі збільшенням активності аргінази, активацією процесів перекисного окислення ліпідів.

2. Застосування глутаргін не тільки попереджує погіршення функціонального стану печінки та прогресування перекисного окислення ліпідів, спровокованих аміодароном, але й поліпшує їх порівняно зі станом до лікування.

3. У патогенезі гепатоцелюлярної токсичності, викликаній аміодароном, важливе значення відіграє прогресування оксидантного стресу.

У подальшому планується проведення наукового дослідження щодо пошуку можливих предикторів виникнення дисфункції щитовидної залози у хворих, лікованих аміодароном (залежність від попереднього стану щитовидної залози, характеру патології серцево-судинної системи, наявності СН, а також віку, статі, тривалості прийому препарату та ін.).

## ЛІТЕРАТУРА

1. Бабак О.Я. Применение нового отечественного препарата глутаргин в гастроэнтерологии / О.Я.Бабак // Сучасна гастроентерологія. – 2003. – №2 (12). – С. 85-89.
2. Гріднев О.Є. Перекисне окислення ліпідів і печінка / О.Є.Гріднев // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – №5 (25). – С. 80-83.

3. Данилова Г.В. Вплив показників прооксидантно-антиоксидантної системи на інтенсивність цитолізу при хронічних ураженнях печінки / Г.В.Данилова, О.М.Матушак, А.Я.Базилевич // Львівський медичний часопис. — 2008. — №1-2. — С. 24-28.
4. Коробейникова Э.Н. Модификация определения продуктов ПОЛ в реакции с ТБК // Лаб. дело. — 1989. — №7. — С. 8-10.
5. Сичов О.С. Диагностика та лікування фібриляції передсердь / О.С.Сичов, В.М.Коваленко, Г.В.Дзяк // Рекомендації робочої групи по порушенням серцевого ритму Асоціації кардіологів України. — К., 2011. — 159 с.
6. Фадеенко Г.Н. Стеатогепатит. Биохимические маркеры и проблемы диагностики / Г.Н.Фадеенко, Н.А.Кравченко // Сучасна гастроентерологія. — 2006. — №1. — С. 8-14.
7. Цитокиновая система при неалкогольном стеатогепатите / С.Н.Маммаев, Н.В.Багомедова, П.О.Богомоллов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2007. — №4. — С. 35-39.
8. Baskol G. Oxidative stress and antioxidant defenses in serum of patients with non-alcoholic steatohepatitis / G.Baskol, M.Baskol, D.Kocer // Clin Biochem. — 2007. — №40 (11). — P. 776-780.
9. Hepatocellular toxicity and pharmacological effect of amiodarone and amiodarone derivatives / K.M.Waldhauser, M.Torok, H.-R.Ha et al. // The Journal of Pharmacology And Experimental Therapeutics. — 2006. — Vol. 319. — P. 1413-1423.
10. May toxicity of amiodarone be prevented by antioxidants? A cell-culture study / A.B.Durukan, B.Erdem, E.Durukan et al. // Journal of Cardiothoracic Surgery. — 2012. — Vol. 7 (61).
11. Pollak P.T. How toxic is amiodarone to the liver / P.T.Pollak // J. Gastrointestin Liver Dis. — 2010. — №19 (1). — P. 11-13.
12. Silymarin and vitamin E reduce amiodarone-induced lysosomal phospholipidosis in rats / M.Agoston, F.Örsi, E.Feher et al. // Toxicology. — 2003. — Vol. 190. — P. 231-241.

**О.И.Данилюк. Применение L-аргинина с целью профилактики гепатоцеллюлярной токсичности амиодарона у больных с фибрилляцией предсердий. Ивано-Франковск, Украина.**

**Ключевые слова:** амиодарон, гепатоцеллюлярная токсичность, L-аргинин, фибрилляция предсердий.

*В работе изучена возможность предупреждения возникновения амиодарониндуцированной гепатотоксичности у больных с фибрилляцией предсердий ишемического генеза. Обследовано 120 больных с кардиосклерозом (диффузным и постинфарктным) с нарушением ритма по типу фибрилляции предсердий и СН IIА ст. Установлено, что у больных, принимавших амиодарон в течение 12 месяцев в стандартных дозах, развивался холестатический синдром с увеличением активности щелочной фосфатазы, реже — цитолитический синдром с увеличением активности аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, что сопровождалось энергетическим напряжением гепатоцитов и увеличением активности аргиназы, активацией процессов перекисного окисления липидов. Сочетанное применение Глутаргина с амиодароном позволило уменьшить процент лиц с проявлениями амиодарониндуцированной гепатоцеллюлярной токсичности.*

**О.І.Даньлюк. L-аргінин для профілактики гепатоцелюлярної токсичності аміодарону у пацієнтів з атріальною фібриляцією. Івано-Франківськ, Україна.**

**Key words:** amiodarone, hepatocellular toxicity, L-arginine, atrial fibrillation.

*Our study aimed to investigate the prevention possibility of amiodarone-induced hepatotoxicity in patients with atrial fibrillation. The study involved 120 patients with atrial fibrillation of ischemic origin and HF II A. The study found that patients, treated with amiodarone for 12 months at standard doses, developed cholestatic syndrome with increased alkaline phosphatase activity and cytolytic syndrome with increased alanineaminotransferase, aspartataminotransferase, accompanied by energy stress of hepatocytes with increased activity of arginase and activation of lipid peroxidation. Application of Glutargin with amiodarone reduced the percentage of individuals with amiodarone-induced hepatocellular toxicity.*

Надійшла до редакції 29.08.2013 р.