НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ АМИОДАРОНОМ У БОЛЬНЫХ С ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Свириденко А.В.[1], Бунятян Н.Д.[1], Корсун Л.В.[1], Утешев Д.Б.[1], Воронкина М.В.[2]

[1] ФГБУ «Центр экспертизы средств медицинского применения» Минздравсоцразвития России

[2] МАУ «Центральная городская клиническая больница г. Реутов»

Свириденко Анна Вячеславовна
Москва, Петровский бул., 8, стр. 1
E-mail: annmma@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Целью работы было проанализировать распространенность нарушения функции печени среди пациентов с фибрилляцией предсердий, постоянно принимающих амиодарон. Рассмотрены 2 группы больных: в группу 1 (*n*=78) включены пациенты с персистирующей формой фибрилляции предсердий, постоянно принимающие амиодарон с целью поддержания синусового ритма, в группу 2 (*n*=67) – больные с постоянной формой фибрилляции предсердий, принимающие пропафенон, этацизин, дигоксин. В исследуемых группах проводилась оценка уровня печеночных трансаминаз, а также данных эхокардиографии печени через 90±8 дней после начала лечения. У 51,28% больных из группы 1 выявлено бессимптомное повышение уровня печеночных трансаминаз. При наличии трансаминазной активности до начала приема амиодарона частота и степень повышения трансмаминаз на фоне постоянной терапии препаратом увеличивалась. Следовательно, больным, получающим амиодарон, необходим динамический контроль показателей ГГТП, АсАТ и АлАТ 1 раз в 3 месяца. При повышении уровня печеночных трансаминаз на фоне приема амиодарона возможно изменение подхода к лечению и выбор тактики контроля частоты желудочковых сокращений.
Ключевые слова: фибрилляция предсердий; амиодарон; гепатотоксичность; АлАТ; АсАТ; эхография печени.

SUMMARY

The aim of this work was to analyze the prevalence of level function disorder in patients with atrial fibrillation taking constantly amiodarone. Two groups of patients were studied: in group 1 (*n*=78) patients with persistent atrial fibrillation taking constantly amiodarone for rhythm control were included, group 2 (*n*=67) consisted of patients with permanent atrial fibrillation taking propafenon, ethacizine and digoxin for rate control. In studied groups liver transaminase activity and data of liver echography after 90±8 days of treatment were estimated. In 51,58% patients of group 1 asymptomatic increase of liver transaminase activity was found. If liver transaminase activity had been raised before taking amiodarone, frequency and degree of liver transaminase increase extended. Consequently, patients taking constantly amiodarone, require dynamic control of GGTP, AlAT, AsAT once a quarter. If liver transaminase activity increases because of amiodarone taking the method of treatment is possible to be changed and rate control therapy may be chosen.
Keywords: atrial fibrillation; amiodarone; hepatotoxicity; AlAT; AsAT; liver echography.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее часто встречающаяся в клинической практике аритмия, являющаяся причиной около трети госпитализаций по поводу нарушений ритма сердца. По данным Европейского общества кардиологов (ESC), распространенность фибрилляции предсердий составляет около 1–2% в общей популяции и увеличивается с возрастом [1]. В связи с ростом доли лиц зрелого и пожилого возраста в последние 50 лет распространенность ФП увеличилась вдвое [3; 4]. Распространенность ФП с поправкой на возраст несколько выше среди мужчин [5]. Чаще всего ФП

встречается у пациентов с сердечной недостаточностью или клапанными пороками сердца [2].

ФП приводит к повышению уровня смертности, частоты инсультов и других тромбоэмболических осложнений, развитию сердечной недостаточности, снижению качества жизни пациентов, увеличению числа госпитализаций [6–9].

В последние несколько лет тактика ведения пациента с фибрилляцией предсердий несколько изменилась. На основании результатов многочисленных многоцентровых исследований разработаны четкие рекомендации по назначению антиаритмических и антитромботических препаратов в разных клинических ситуациях. Широко применяются интервенционные и хирургические методы лечения ФП. Однако медикаментозная терапия остается основным методом лечения таких пациентов.

Наиболее часто назначаемым препаратом для медикаментозного восстановления и удержания синусового ритма является амиодарон. Высокая эффективность препарата в сочетании с безопасностью в отношении развития проаритмических эффектов делает амиодарон препаратом выбора для пациентов с ишемической болезнью сердца, гипертонической болезнью с гипертрофией левого желудочка, сердечной недостаточностью.

К сожалению, на фоне амиодарона часто возникают внекардиальные побочные эффекты. К ним относятся фиброзирующий альвеолит (1% случаев в год), нарушения функции щитовидной железы, связанные с высоким содержанием йода в препарате, в виде гипотиреоза (6% случаев в год) либо гипертиреоза (1% случаев в год). Кроме того, препарат может накапливаться в роговице глаза, вызывая нарушения зрения, а также в гистиоцитах дермы, что приводит к изменению окраски кожи и фотосенсибилизации. Также могут развиваться неврологические нарушения (0,3% в год) в виде периферической полинейропатии, атаксии, парестезии и тремора.

Одним из наиболее серьезных побочных эффектов амиодарона является поражение печени, что в большинстве случаев проявляется бессимптомным повышением уровня печеночных трансаминаз. Вопрос о частоте данного побочного эффекта является спорным, по данным различных авторов, повышение уровня печеночных трансаминаз отмечается в 4–5% случаев. Показатели АсАТ и АлАТ, как правило, снижаются до нормальных значений после отмены препарата. Редко (в 0–3% случаев) амиодарон является причиной развития токсического гепатита с исходом в печеночную недостаточность. Целью нашего исследования было изучить распространенность нарушения функции печени среди пациентов с фибрилляцией предсердий, постоянно принимающих амиодарон для поддержания синусового ритма, и среди пациентов, принимающих препараты для урежения ритма.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами проанализированы результаты обследования 145 пациентов, госпитализированных в кардиологическое отделение ЦГКБ г. Реутова с диагнозом фибрилляция предсердий в 2009–2010 годах.

Больные разделены на две группы.

В 1-ю группу (n = 78) включены пациенты с персистирующей формой фибрилляции предсердий. Средний возраст пациентов группы составил 63,4 ± 5,1 года. Состав группы по полу: 43 женщины (55,13%) и 35 мужчин (44,87%). У 34 (43,59%) пациентов выявлено сочетание ишемической болезни сердца с гипертонической болезнью, у 8 (10,25%) — гипертоническая болезнь, у 6 больных (7,69%) — ишемическая болезнь сердца, у 3 пациентов (3,85%) причиной возникновения фибрилляции предсердий были пороки сердца, у 2 человек (2,56%) — дилатационная кардиомиопатия, у 25 пациентов (32,05%) диагностирована идиопатическая форма фибрилляции предсердий *(рис. 1 см. на цветной вклейке)*. В исследование не включены пациенты с гиперфункцией щитовидной железы.

Оценка тяжести симптомов аритмии проводилась по шкале EHRA: у 13 пациентов (16,67%) симптомы отсутствовали, что соответствует EHRA I, у 40 пациентов (51,28%) степень тяжести соответствовала EHRA II, у 21 пациента (26,92%) — EHRA III, у 4 пациентов (5,13%) — EHRA IV. Для оценки функционального класса недостаточности кровообращения пациентам проводился тест ходьбы в течение 6 минут. У 10 пациентов (12,82%) установлен 0 ФК, у 11 больных (14,1%) — ФК 1, у 36 пациентов (46,15%) — ФК 2, у 20 пациентов (25,64%) — ФК 3, у 2 пациентов (2,56%) — ФК 4. Всем пациентам проводилась эхокардиография. Фракция сердечного выброса менее 45% выявлена у 6 пациентов (7,69%), 45–50% — у 35 пациентов (44,89%), 50–55% — у 26 больных (33,33%), более 55% — у 11 пациентов (14,1%).

2-ю группу (n = 67) составили пациенты с постоянной формой фибрилляции предсердий. Средний возраст пациентов составил 61 ± 3,7 года. В группу вошли 37 женщин (55,22%) и 30 мужчин (44,78%). Причины развития фибрилляции предсердий: у 13 пациентов (19,4%) — сочетание ишемической болезни сердца с гипертонической болезнью, у 17 пациентов (25,37%) — гипертоническая болезнь, у 9 пациентов (13,43%) — ишемическая болезнь сердца, у 3 пациентов (4,47%) — пороки сердца, у 2 пациентов (2,99%) — дилатационная кардиомиопатия, у 23 человек (34,33%) диагностирована идиопатическая форма фибрилляции предсердий *(рис. 2 см. на цветной вклейке)*. Таким образом, среди пациентов 2-й группы этиологическим фактором аритмии чаще, чем в 1-й группе, являлась гипертоническая болезнь, реже причиной встречалась ишемическая болезнь сердца, а также сочетание ишемической болезни сердца с гипертонической болезнью.

При оценке симптомов фибрилляции предсердий по шкале EHRA выявлены следующие

показатели: EHRA I — 12 пациентов (17,91%), EHRA II — 35 пациентов (52,24%), EHRA III — 17 пациентов (25,37%), EHRA IV — 3 пациента (4,47%). При оценке функционального класса недостаточности кровообращения по тесту с 6-минутной ходьбой: у 8 пациентов (11,94%) — 0 ФК, у 9 больных (13,43%) — ФК 1, у 32 пациентов (47,76%) — ФК 2, у 16 пациентов (23,88%) — ФК 3, у 2 пациентов (2,99%) — ФК 4. Фракция сердечного выброса менее 45% выявлена у 5 пациентов (7,46%), 45–50% — у 30 пациентов (44,78%), 50–55% — у 23 больных (34,33%), более 55% — у 9 пациентов (13,43%).

Таким образом, пациенты обеих групп сопоставимы по возрастному и половому составу, по степени тяжести симптомов аритмии, сократительной функции левого желудочка и классу недостаточности кровообращения.

В исследуемые группы не вошли пациенты с циррозом печени различной этиологии, вирусными гепатитами, билиарной патологией, онкологическими заболеваниями.

Всем пациентам до начала медикаментозной терапии проведен биохимический анализ крови с исследованием АсАТ, АлАТ, ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Уровень печеночных трансаминаз был повышен у 23 пациентов (29,49%) из группы 1 и у 19 пациентов (28,36%) из группы 2. Уровень трансаминаз у всех пациентов не превышал 1,5 нормы *(рис. 3 см. на цветной вклейке).*

При УЗИ органов брюшной полости у 18 пациентов (23,08%) из группы 1 и у 15 пациентов (22,39%) из группы 2 выявлены признаки изменения печени (увеличение печени и повышение эхогенности паренхимы). Признаки «застойной печени» (расширение печеночных вен, застой в нижней полой вене и ее расширение, отсутствие изменения просвета вены на вдохе) выявлены у 5 пациентов (6,41%) из группы 1 и у 4 (5,97%) пациентов из группы 2. Изменения печени у пациентов с отсутствием симптомов недостаточности кровообращения выявлены у 13 пациентов (16,67%) из 1-й группы и у 11 пациентов (16,42%) из 2-й группы *(рис. 4 см. на цветной вклейке).*

Таким образом, пациенты исследуемых групп сопоставимы по данным биохимического исследования крови и эхографического исследования печени.

Пациентам группы 1 назначен амиодарон в насыщающей дозе 600–1000 мг/сутки в течение 8–10 дней, далее — в поддерживающей дозе 200 мг. Пациентам группы 2 назначены следующие препараты: 45 (67,16%) больным — пропафенон, 12 (17,91%) больным — этацизин, 10 больным (14,93%) — дигоксин.

Пациентам обеих групп рекомендовано соблюдение диеты со строгим ограничением жирных, жареных, копченых продуктов, отказ от употребления алкоголя.

Через 90 ± 8 дней после начала медикаментозной терапии проводилась оценка эффективности терапии, а также повторное исследование уровня

Таблица 1

ПОВЫШЕНИЕ УРОВНЯ ТРАНСАМИНАЗ У ПАЦИЕНТОВ, ПРИНИМАЮЩИХ АМИОДАРОН (*n* = 78)

Уровень печеночных трансаминаз	До лечения амиодароном	После лечения амиодароном
N	55 (70,51%)	38 (48,72%)
Повышение менее 1,5N	23 (29,49%)	26 (33,33%)
Повышение 1,5N-3N	0	14 (17,95%)

Таблица 2

ДИНАМИКА БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ 1-й ГРУППЫ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ АМИОДАРОНОМ

Состав пациентов по уровню трансаминаз до лечения амиодароном		Уровень трансаминаз после терапии амиодароном		
		норма	< 1,5 нормы	От 1,5 до 3 норм
Пациенты с *N* уровнем трансаминаз (*n* = 55)		38 (69,09%)	14 (25,45%)	3 (5,45%)
Пациенты с исходно повышенным уровнем трансаминаз (*n* = 23)	Пациенты с УЗ признаками изменений в печени (*n* = 18)	0	9 (50,00%)	9 (50,00%)
	Пациенты без УЗ признаков изменений в печени (*n* = 5)	0	3 (60,00%)	2 (40,00%)

печеночных трансаминаз, эхографическое исследование печени. Эффективность оценивалась на основании клинических данных (уменьшение одышки, отеков), данных суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру, результатов эхокардиографии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Через 90 ± 8 дней установлено, что проводимая антиаритмическая терапия оказалась эффективной у всех пациентов 1-й и 2-й групп.

У пациентов обеих групп отсутствовали жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта (болевой и диспепсический синдром).

Проанализированы уровень АсАТ, АлАТ, данные ультразвукового исследования печени у пациентов обеих групп. Согласно полученным данным, у 40 (51,28%) пациентов 1-й группы отмечено повышение уровня трансаминаз в сыворотке крови. При этом у 26 пациентов (33,33%) уровень трансаминаз не превышал 1,5 нормы, а у 14 пациентов (17,95%) находился в интервале от 1,5 до 3 норм *(табл. 1)*.

Пациенты группы 1 были разделены нами на подгруппы в зависимости от исходного уровня трансаминаз и данных ультразвукового исследования печени: подгруппа 1А (55 пациентов) — с уровнем трансаминаз в пределах нормальных значений, подгруппа 1 Б (23 пациента) — с исходно повышенным уровнем трансаминаз, в подгруппе 1Б у 18 пациентов выявлены ультразвуковые признаки изменений печени (увеличение печени и повышение эхогенности паренхимы).

Во всех подгруппах проанализирован уровень печеночных трансаминаз после терапии амиодароном *(табл. 2)*. Установлено, что в подгруппе 1 А повышение трансаминаз встречалось реже, чем в подгруппе 1 Б, и в большинстве случаев не превышало 1,5 нормы, в то время как среди пациентов подгруппы 1 Б отмечено более частое повышение уровня трансаминаз.

Таким образом, у пациентов с исходно повышенным уровнем АсАТ, АлАТ и УЗ признаками изменений в печени повышение трансаминаз на фоне приема амиодарона встречалось чаще, чем у пациентов с нормальным уровнем трансаминаз и отсутствием эхографических изменений в печени.

При анализе результатов исследований больных 2-й группы установлено, что количество пациентов с повышенным уровнем трансаминаз после проведенной терапии уменьшилось и составило 16 человек (23,88%). Уровень трансаминаз у данных больных не превышал 1,5 нормы. Уменьшение количества пациентов с повышением уровня трансаминаз в группе сравнения, по-видимому, объясняется компенсацией симптомов недостаточности кровообращения по большому артериальному кругу на фоне эффективной антиаритмической терапии.

По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости у пациентов обеих групп отрицательной динамики не выявлено.

ВЫВОДЫ

Таким образом, на основании проведенных исследований сделаны следующие выводы:

1. Бессимптомное повышение уровня печеночных трансаминаз выявлено у 51,28% больных фибрилляцией предсердий, принимающих амиодарон с целью поддержания синусового ритма.

2. При наличии трансамиминазной активности до начала приема амиодарона частота и степень повышения трансаминаз на фоне приема препарата увеличиваются.

Следовательно, при выборе тактики лечения больных с фибрилляцией предсердий необходимо учитывать экстракардиальные побочные эффекты амиодарона. Пациентам, получающим амиодарон, необходим динамический контроль показателей ГГТП, АсАТ и АлАТ 1 раз в 3 месяца. При повышении уровня печеночных трансаминаз на фоне приема амиодарона возможно изменение подхода к лечению и выбора тактики контроля частоты желудочковых сокращений.

ЛИТЕРАТУРА

1. ESC. Guidelines for the management of atrial fibrillation. 2010.

2. ВНОК/ВНОА. Клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий // Вестн. аритмол. — 2010. — № 59. — С. 53–57.

3. *Stewart S. et al.* Population prevalence, incidence and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study // Heart. — 2001. — P. 86. — P. 516–521.

4. *Go A.S. et al.* Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study // JAMA. — 2001. — P. 285. — P. 2370–2375.

5. *Lip G.Y. et al.* A survey of atrial fibrillation in general practice: the west Birmingham Atrial fibrillation Project // Br. J. Gen. Pract. — 1997. — P. 47. — P. 285–289.

6. *Kirchhof P. et al.* Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence Network (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA) // Eur. Heart J. — 2007. — P. 28. — P. 2803–2817.

7. *Stewart S. et al.* A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study // Am. J. Med. — 2002. — P. 113. — P. 359–364.

8. *Friberg L., Hammar N., Rosenqvist M.* Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation // Eur. Heart. J. — 2010. — P. 31. — P. 967–975.

9. *Thrall G. et al.* Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review // Am. J. Med. — 2006. — P. 119. — P. 448, e1–19.

10. *Белялов Ф.И.* Фибрилляция предсердий. Рекомендации по диагностике и лечению. — Иркутск, 2010.

ИЛЛЮСТРАЦИИ К СТАТЬЕ

НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ АМИОДАРОНОМ У БОЛЬНЫХ С ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

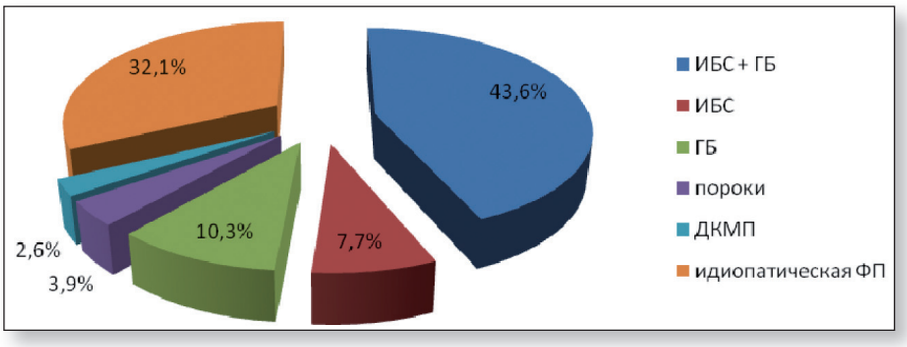

Рис. 1. *Распределение пациентов 1-й группы по этиологическим факторам возникновения ФП*

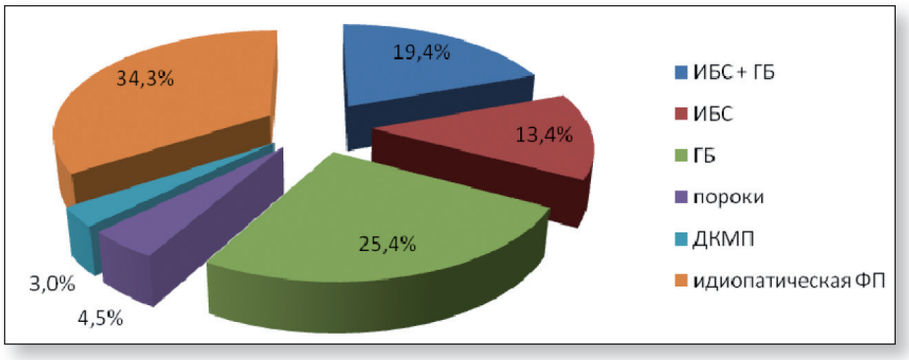

Рис. 2. *Распределение пациентов 2-й группы по этиологическим факторам возникновения ФП*

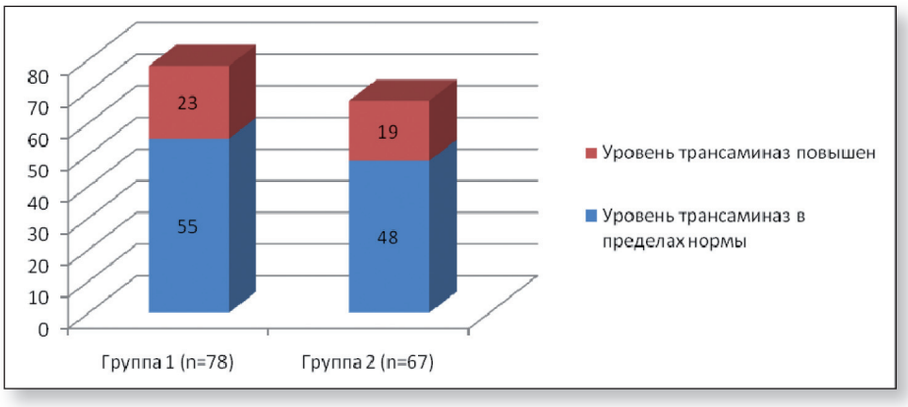

Рис. 3. *Распределение пациентов групп исследования по изменению биохимических показателей крови*

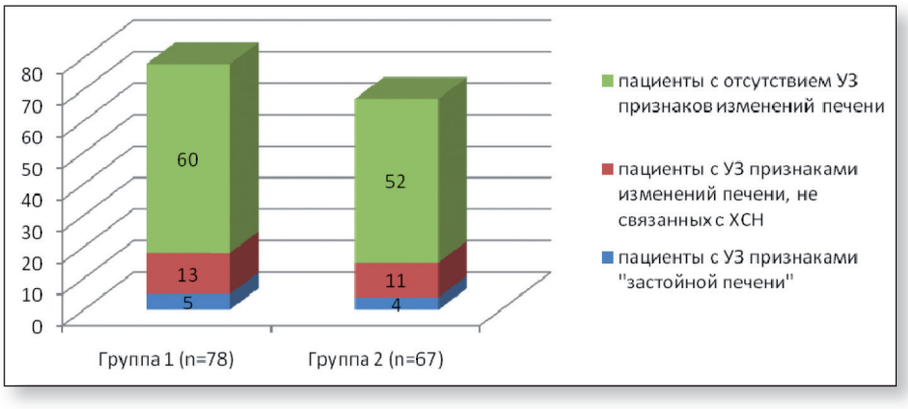

Рис. 4. *Распределение пациентов групп исследования по эхографическим характеристикам печени*