Международный журнал прикладных наук и технологий "Integral"

Научная статья

Original article

УДК 612.17

DOI 10.55186/02357801_2022_7_1_34

# ЭКСТРАКАРДИАЛЬНЫЕ ТОКСИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ АМИОДАРОНА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ

EXTRACARDIAL TOXIC EFFECTS OF AMIODARONE: LITERATURE REVIEW AND OWN OBSERVATIONS

**Арсаханова Гайна Абдуловна,** Зав. кафедры кандидат медицинских наук, доцент кафедра гистологии и патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Чеченский государственный университетимени А.Х. Кадырова» (364020 Россия, г. Грозный, ул. Асланбека Шерипова, д. 32), тел. +7(495)651-05-86, Groz_gest@mail/ru

**Gaina A Arsahanova.,** Head of the Department, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Histology and Pathological Anatomy, FSBEI HE "Chechen State University named after A.Kh. Kadyrov" (32 Aslanbek Sheripov st., Grozny, 364020 Russia), tel. +7(495)651-05-86, Groz_gest@mail/ru

**Аннотация.** Миокардит-это воспаление сердечной мышцы, вызванное преимущественно вирусами, другими инфекционными агентами, включая бактерии, простейшие и грибы, и также может быть вызвано различными токсическими веществами, лекарствами и системными иммуноопосредованными заболеваниями. Хронический диффузный миокардит (ХДМ), или воспалительная

кардиомиопатия, определяется как миокардит в сочетании с дисфункцией сердца и ремоделированием желудочков.

Реальную распространенность миокардита определить трудно, однако согласно Глобальному реестра изучения заболеваний она составляет 22 случая на 100 000 населения в год. Согласно Французскому реестру, миокардит занимает второе место (около 3 % случаев) среди всех случаев госпитализаций пациентов с загрудинной болью. Острый миокардит (ГМ) встречается чаще у молодых пациентов (в возрасте от 30 до 45 лет), есть данные, что мужчины болеют чаще (60-80 %).

Развитие хронического ХДМ отмечают в 10 % случаев диагностированного или пропущенного ГМ в результате вызванного им повреждения миокарда и развития систолической дисфункции.

**Abstract.** Myocarditis is an inflammation of the heart muscle caused mainly by viruses, other infectious agents, including bacteria, protozoa and fungi, and can also be caused by various toxic substances, medications and systemic immune-mediated diseases. Chronic diffuse myocarditis (CDM), or inflammatory cardiomyopathy, is defined as myocarditis in combination with cardiac dysfunction and ventricular remodeling.

The actual prevalence of myocarditis is difficult to determine, but according to the Global Registry of Diseases, it is 22 cases per 100,000 population per year. According to the French Registry, myocarditis ranks second (about 3% of cases) among all hospitalizations of patients with chest pain. Acute myocarditis (GM) is more common in young patients (aged 30 to 45 years), there is evidence that men get sick more often (60-80%).

The development of chronic CDM is noted in 10% of cases of diagnosed or missed GM as a result of myocardial damage caused by it and the development of systolic dysfunction.

**Ключевые слова:** *амиодарон, коронарный вазодилататор, лечение, исследование*

**Keywords:** *amiodarone, coronary vasodilator, treatment, research*

Два атома йода, содержащиеся в молекуле Амиодарона, производное бензофурана, являются существенными для его антиаритмических свойств. Абсорбция

чрезвычайно медленная, а также низкая биодоступность и переменная, препарат полностью связывается с белками плазмы и имеет большой объем распределения, затем он подвергается интенсивному метаболизму в печени, где превращается, главным образом, в дизетиламиодарон.

Клиренс низкий с расчетным периодом полувыведения 30-180 дней, через его метаболит, который вызывает накопление препарата в периферических тканях, которые действуют как резервуары через их сродство к интрализосомальных фосфолипидов.

Благодаря высокой липофильности амиодарона и его метаболита, эти вкрапления были обнаружены в легких, печени, сердце, коже, жировой ткани, эпителии роговицы глаза и периферических нервах, что объясняет его токсические эффекты на многие органы и пропорциональное соотношение между токсичностью, продолжительностью использования и кумулятивной дозой. Концентрация амиодарона в миокарде в 10-50 раз выше, чем в плазме крови.

Стандартная разовая доза 200 мг препарата высвобождает 75 мг органического йода. Важно подчеркнуть, что нормальная суточная потребность йода составляет от 0,2 до 0,8 мг, что более чем в сто раз меньше, чем амиодарона.

При длительной пероральной терапии побочные эффекты наблюдаются гораздо чаще, чем при лечении другими ААП. При использовании низких доз (не более 200 мг/сут) общая частота побочных эффектов варьирует от 17 до 52 %. В 1-15% случаев амиодарон приходится отменять из-за побочных эффектов, которые тяжело переносятся пациентом.

Следует иметь в виду, что аритмогенные побочные эффекты, в частности желудочковая тахикардия типа torsade de pointes, при лечении амиодароном в низких дозах случается крайне редко, причем гораздо реже, чем при лечении хинидином, прокаинамидом, пропафеноном, соталолом.

Подсчитано, что распространенность его побочных эффектов составляет 15 % в первый год и 50 % в случае длительного применения. Кроме того, 20% пациентов нуждаются в прекращении терапии вследствие таких эффектов, как поражение печени, проблемы с функцией щитовидной железы (ЩЖ) и легочное поражение,

которые описаны до 1% в год лечения, с кумулятивным повреждением от 5 до 10 % [5].

Вместе с тем, частота развития некоторых побочных эффектов, таких как фотодерматозами и кератопатии, не зависит от дозы препарата.

Амиодарон-индуцированная легочная токсичность является одним из наиболее серьезных побочных эффектов применения [1]. Поражение легких при его использовании имеет несколько названий: амиодароновое легкое, амиодароновая пневмопатия, фосфолипидоз легких, интерстициальный фиброзирующий альвеолит. Последнее название патогенетически оправдана, поскольку механизм поражения легких обусловлен повреждающим действием амиодарона на лизосомы клеток легких, следствием которой является нарушение в альвеолярных макрофагах катаболизма фосфолипидов, которые начинают откладываться в виде пластинчатых телец в альвеолярных пространствах, что приводит к замедлению диффузии газов через альвеолярную мембрану [4].

Заболеваемость составляет примерно 5% при дозах 400 мг или более ежедневно. Интересно, что исследование AFFIRM, в котором изучали контроль ритма при фибрилляции предсердий (ФП), выявило повышенную частоту легочной токсичности у пациентов с ранее имеющейся легочной болезнью, однако смертность от легочных причин и общая смертность не были выше у этих пациентов без предварительного заболевания легких [3].

Впервые термин "амиодароновое легкое" предложили R. Dusman и соавторы в 1990 г. Были также описаны клинические признаки этой патологии:

1. Появление отсутствующих до этого одышки, малопроизводительного кашля, боли плеврального и тому подобное.

2. Появление диффузных интерстициальных и / или паренхиматозных изменений в легких при рентгенографии органов грудной клетки.

3. Снижение диффузионной способности легких для CO на 20 % и более в сравнении с исходным уровнем.

4. Патологические вкрапления в ткани легких радиоизотопа Ga-67.

5. Морфологические изменения, выявленные при гистологическом изучении биоптатов легочной ткани, в виде «неспецифического» альвеолита.
6. Обратное развитие клинико-рентгенологических проявлений поражения легких после отмены или уменьшения дозы амиодарона и назначения глюкокортикостероидов.
7. Возражения застойной сердечной недостаточности с развитием интерстиционного отека легких, поражения легких при диффузных заболеваниях соединительной ткани, инфекционных заболеваний, метастатического поражения, тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии.

Хроническая форма "амиодаронового легкого" развивается в период от нескольких недель до нескольких лет. Описано несколько форм поражения легких: острый респираторный дистресс-синдром, облитерировочный бронхиолит с пневмонией, единичные инфильтраты, однако характерным является развитие интерстициального фиброза легких или воспалительный процесс в легких с последующим развитием пневмосклероза.

В клинической картине интерстициального пневмонита преобладают одышка, сухой кашель, снижение массы тела, слабость, умеренная лихорадка, реже – малоинтенсивный болевой синдром, обусловленный поражением плевры. Наблюдается лейкоцитоз, повышение уровня лактатдегидрогеназы.

При анализе жидкости бронхоальвеолярного лаважа отмечаются нейтрофилез, CD8 Т-лимфоцитоз, возможно появление «пенистых» макрофагов. Эти симптомы неспецифичны и часто расцениваются как симптомы, связанные с сердечной недостаточностью, что препятствует истинному распознаванию проблемы и увеличивает риск летального исхода [2].

Рентгенологически выявляется усиление легочного рисунка, симптом «матового стекла». На компьютерной томограмме могут наблюдаться также сегментарные, билатеральные легочные инфильтраты, интерстициальная инфильтрация, требующая иногда дифференциальной диагностики с пневмониями, ателектазами, опухолями.

Часто возникают изменения вентиляционной функции легких по смешанному типу.

Риск токсического поражения выше в первые годы лечения и чаще при приеме высоких доз амиодарона (более 400 мг в сутки), однако возможен и при низких дозах, причем чем длительнее асимптоматическая фаза, тем лучше прогноз. Несмотря на это, описаны случаи острого респираторного дистресс-синдрома после 48 ч, так и после 45 мес лечения амиодароном [3].

При своевременном обращении к врачу изменения обратные у 60% пациентов с подострым течением амиодарон-индуцированной легочной токсичности. Если такой диагноз устанавливается, то прием амиодарона должен быть приостановлен с последующей заменой на другой ААП.

Нужно учитывать, что его токсический эффект невозможно остановить сразу. При возникновении жизненно-опасных аритмий прием препарата приостанавливается на несколько дней, в дальнейшем прием может быть возобновлен, но в более низкой эффективной дозировке.

Необходимо проведение ранней глюкокортикостероидной терапии, которая обеспечивает иммуносупрессивный, антипролиферативный и противовоспалительный эффекты, которые помогают ликвидировать проявления токсичности легких у 60 % пациентов.

В связи с риском рецидива глюкокортикостероидная терапия должна проводиться как минимум в течение 6 мес.

**Литература**

1. Morin S. Pharmacogenetics of acenocoumarol pharmacodynamics. / Morin S., Bodin L., Loriot M.A., Thijssen Fffl, Robert A., Strabach S. // Clin Pharmacol Ther 2004;75:403-414.
2. Ozer N. The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements in an adult Turkish population. / Ozer N., Cam N., Tangurek B., Ozer S., Uyarel H., Oz D., Guney M.R., Ciloglu F // Heart Vessels. 2010 Mar;25(2): 155-62.

3. Parrish R.H. Effect of carbamazepine initiation and discontinuation on antithrombotic control in a patient receiving warfarin: case report and review of the literature. / Parrish R.H., Pazdur D.E., O'donnell P.J. // Pharmacotherapy 2006;26(11):1650-1653.
4. Rees A. Dangers of amiodarone and anticoagulant treatment / Rees A. et al. // Brit. Med. J.- 1981.- V. 282.- P. 1756-1757.
5. Santos P.C. Simultaneous use of amiodarone influences warfarin maintenance dose but is not associated with adverse events. / Santos P.C., Soares R.A., Strunz C.M., Grinberg M., Ferreira J.F., Cesar L.A., Scanavacca M., Krieger J.E., Pereira A.C. // Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy. April 2014. -Vol. 20. - No. 4. - P. 376-381.

**References**

1. Morin S. Pharmacogenetics of acenocoumarol pharmacodynamics. / Morin S., Bodin L., Loriot M.A., Thijssen Fffl, Robert A., Strabach S. // Clin Pharmacol Ther 2004;75:403-414.
2. Ozer N. The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements in an adult Turkish population. / Ozer N., Cam N., Tangurek B., Ozer S., Uyarel H., Oz D., Guney M.R., Ciloglu F // Heart Vessels. 2010 Mar;25(2): 155-62.
3. Parrish R.H. Effect of carbamazepine initiation and discontinuation on antithrombotic control in a patient receiving warfarin: case report and review of the literature. / Parrish R.H., Pazdur D.E., O'donnell P.J. // Pharmacotherapy 2006;26(11):1650-1653.
4. Rees A. Dangers of amiodarone and anticoagulant treatment / Rees A. et al. // Brit. Med. J.- 1981.- V. 282.- P. 1756-1757.
5. Santos P.C. Simultaneous use of amiodarone influences warfarin maintenance dose but is not associated with adverse events. / Santos P.C., Soares R.A., Strunz C.M., Grinberg M., Ferreira J.F., Cesar L.A., Scanavacca M., Krieger J.E., Pereira A.C. //

Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy. April 2014. -Vol. 20. - No. 4. - P. 376-381.

*© Арсаханова Г.А., 2022 Международный журнал прикладных наук и технологий Интеграл № 3/2022.*

**Для цитирования:** Арсаханова Г.А Экстракардиальные токсические эффекты амиодарона: обзор литературы и собственные наблюдения// Международный журнал прикладных наук и технологий Интеграл № 3/2022.