



Варианты органопатологии при длительном приёме амиодарона

Атаманов В. М.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Петропавловская, д. 26, г. Пермь, 614990 Россия)

Для цитирования: Атаманов В. М. Варианты органопатологии при длительном приёме амиодарона. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;214(6): 165–169. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-214-6-165-169

✉ Для переписки:

Атаманов

Вадим

Михайлович

atamanov_vm@list.ru

Атаманов Вадим Михайлович, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и клинической фармакологии

Резюме

Пациент с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий в течение 20 лет с короткими перерывами принимал амиодарон с целью удержания синусового ритма, либо его восстановления. У него заболевание осложнилось ятрогенными, лекарственными осложнениями со стороны печени, периферической и центральной нервной системой, моторики речи, щитовидной железы, кожи. Отмена амиодарона способствовала купированию органных осложнений приема этого лекарственного препарата через 3–6–9 месяцев.

Ключевые слова: амиодарон, фибросканирование печени, хронический рецидивирующий болевой полиневрит, йодиндуцированный тиреотоксикоз, фибрилляция предсердий, заикание, пигментация кожи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: WWXLZW



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-214-6-165-169>

Options of organopatology in long-term use of amiodarone

V.M. Atamanov

Perm State Medical University n.a. E.A. Wagner of the Ministry of Health of the Russian Federation, (26 Petropavlovsk str., Perm, 614990, Russia)

For citation: Atamanov V.M. Options of organopatology in long-term use of amiodarone. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;214(6): 165–169. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-214-6-165-169

✉ *Corresponding author:*

Vadim M. Atamanov

atamanov_vm@list.ru

Vadim M. Atamanov, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Endocrinology and Clinical Pharmacology; ORCID: 0000-0003-3912-3895

Summary

A patient with paroxysmal atrial fibrillation has been taking amiodarone for 20 years with short breaks in order to maintain sinus rhythm or restore it. His disease was complicated by iatrogenic, drug-induced complications in the liver, peripheral and central nervous system, speech motility, thyroid gland, and skin. Cancellation of amiodarone contributed to the relief of organ complications of taking this drug after 3–6–9 months.

Keywords: amiodarone, liver fibroscan, chronic recurrent painful polyneuritis, iodine-induced thyrotoxicosis, atrial fibrillation, stuttering, skin pigmentation

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Ответ на введение лекарственных препаратов, проявляется многообразным комплексом патофизиологических реакций организма с поражением систем, органов от легких форм до тяжелых аллергических, токсических реакций. К лекарственной болезни может привести любой лекарственный препарат.

Целью статьи является обсуждение пациента с длительным течением пароксизмальной фибрилляции предсердий и возникшими у него множе-

ственными реакциями на амиодарон. Причиной токсического действия лекарственного препарата является не обязательно передозировка, но недостаточная функция органов выделения, нарушение процессов обезвреживания в организме (состояние печени, почек). Амиодарон – антиаритмическое средство III класса с уникальным механизмом ингибиторов реполяризации, блокадой натриевых, кальциевых каналов, умеренным бета-блокирующим действием.

Больной М. 70 лет в декабре 2021 года обратился к терапевту с болями нижних конечностей ноющего характера, мешающих уснуть без аппликаций пластыря с неспецифическими противовоспалительными средствами (НПВС), либо накожного использования гелей с НПВС. Ходьба затруднялась болями мигрирующего характера связанными с мышечным напряжением, спазмами в нижних конечностях. Боль могла восприниматься как поясничная связанная с дорсопатией пояснично-крестцовой области, могла проявляться болью в тазобедренных суставах, далее опускалась до бедра и четко координировалась с мышечным напряжением при ходьбе. При длительном лежании боль в ногах могла проходить, и можно было несколько минут передвигаться без боли. Затем боли возникали вновь, мешали передвигаться. Ходьба напоминала «утиную походку». В положении лежа или сидя пассивные движения нижних конечностей не затруднены. Затруднений при движениями верхних конечностей нами не выявлены. Повышений

температуры в этот период не зафиксированы. Связать возникновение описанной симптоматики с какими-нибудь внешними причинами пациент затруднился. Перед сном часто пациент искал удобную позу ногам для засыпания.

Больной на протяжении последних 22 лет страдает пароксизмами мерцательной аритмии (фибрилляции предсердий – ФП). Исходно у пациента по ЭКГ регистрировалась А/В блокада 1-й степени, полная блокада правой ножки пучка Гиса, склонность к брадикардии (47–50 в 1 мин.), удлинённый Р-Q. Фибрилляции предсердий первоначально возникали в ночное время после больших физических нагрузок, купировались приемом 400–600 мг амиодарона. В дальнейшем приступы стали возникать непосредственно после эмоциональных нагрузок, а иногда без видимой внешней причины. Приходилось в дальнейшем чередовать прием амиодарона, то пропафенона (в разные месяцы). Синдрома стенокардии в типичной форме у пациента не зафиксировано. Этиологический фактор

пароксизмов фибрилляции предсердий установлен не был. Восемь лет назад была проведена коронарография и введено 2 стента (поводом было обморочное состояние при восстановлении синусового ритма, кратковременный подъем S-T на ЭКГ, короткое, однократное повышение тропонина).

В октябре, ноябре 2021 года пароксизмы фибрилляции предсердий приобрели более тяжелый, длительный характер (2–3 суток), присоединялись в конце пароксизма длительные ноющие боли в загрудинной области. Для купирования пароксизма требовалось 800–1000 мг амиодарона. С кардиологом поликлиники принято решение о плановой госпитализации для проведения коронарографии и решения вопроса о терапии заболевания. Госпитализироваться в краевой кардиодиспансер удалось в конце января 2022 года уже на фоне болей в нижних конечностях. В период кратковременного обследования в отделении проведена рентгеноконтрастная коронарография и чрезкожное введение двух стентов в места сужения коронарного русла. Наблюдался синдром блокирования стента, проявляющийся повышением ферментов и повышением уровня S-T. Болевого коронарного синдрома не зафиксировано. Состояние врачом расценено как мелкоочаговый (без Q) инфаркт миокарда. Болевому синдрому в нижних конечностях (вероятно, полиневральному) объяснения дано не было из-за отсутствия в это время невролога в клинике. Рекомендовано продолжение лечения амбулаторно.

Через неделю после выписки из стационара боли нижних конечностей не купируются, не смотря на лечение НПВС в форме таблеток и гелей, магнитотерапии Алмагом. Формируется состояние идентичное «синдрому беспокойных ног», чтобы заснуть, необходимо найти определённую позу в кровати. Постепенно нарастает тахикардия, несмотря на прием пропафенона, апиксабана, триметазида. За 1 месяц масса тела снизилась на 5 кг при сниженном аппетите. Возникший «без видимой причины» пароксизм фибрилляции предсердий купировать пропафеноном (как раньше) не удалось. При исследовании гормонов выявлено снижение ТТГ – 0,01 мкМЕ/мл (норма 0,4–4,0), повышение сТ4–2,10 нг/дл (норма 0,7–1,48). Состояние расценено как синдром тиреотоксикоза, индуцированный длительным и в значительных дозах приемом амиодарона (37% йода в препарате). Пропафенон отменили, назначили бета-блокатор метапролол, тиреостатик тирозол. Клинический синдром тиреотоксикоза был купирован через 3 месяца. Нормализация уровня гормонов (ТТГ–1,92 мкМЕ/мл, сТ4–0,82 нг/дл) 08.09.2022 г. Спонтанного восстановления синусового ритма не произошло.

Боли в нижних конечностях уменьшились в мае 2022 года (через полгода после отмены амиодарона), при активном подключении к работам на дачном участке были полностью купированы.

В анамнезе у больного на протяжении последних 26 лет зафиксирован хронический гепатит Б в стадии компенсации. При выявлении патологии в 1996 году клинических проявлений не наблюдалось, однако зафиксировано повышение АСТ, АЛТ,

билирубина в 1,5–2,0 раза. После полугодового курса реферона произошла нормализация уровня билирубина и печёночных ферментов и в последующие годы их повышения зафиксировано не было. По УЗИ печени в начале наблюдения патология не выявлялась, но через 24 года зафиксирована умеренная гепатомегалия за счёт правой доли и диффузные изменения паренхимы печени. Выявили несоответствие между минимальными патологическими наблюдениями по УЗИ печени и значительными изменениями по фиброскану: F0–F1–7,1 кПа 02.02.2016 г.; F2–F3–9,1 кПа (по шкале Metavir) в 23.01.2020 г.; Через полгода после полной отмены приёма амиодарона снизилось среднее значение по шкале Metavir F2–7,8 кПа 25.07.2022 г.

У пациента на протяжении всех лет жизни умеренные затруднения речи (заикание), что расценивалось как проявление логоневроза. Однако эти затруднения не мешали его работе в диалоговом режиме как преподавателя. Затруднения речи, по-видимому, имеют наследственный характер, проявлялись у родственников со стороны отца пациента. На фоне длительного приёма амиодарона в дозе 400–600 мг/сутки, а при пароксизме фибрилляции и в большей дозе, пациент отмечал ухудшение речи на протяжении последних трёх-четырёх лет. При смене амиодарона на пропафенон качество речи улучшалось. На пропафеноне, после отмены амиодарона отмечался своеобразный феномен «истощения речи»: в начале занятия речь хорошего качества, без запинок, но к концу урока количество запинок возрастает. Пациент приспосабливался последние годы: в месяцы большей педагогической нагрузки принимать пропафенон, а в отпуске или сниженной нагрузке – принимать амиодарон. Через 9 месяцев после полной отмены амиодарона отмечается полное восстановление качества речи. Пациент может вести занятия с обучающимися без затруднений. Субъективно воспринимаемое качество речи даже лучше, чем до приема амиодарона.

В течение 22 лет периодического приема амиодарона пациент отмечает появление очаговой пигментации кожи, появление ореола вокруг горящих фонарей в вечернее время, что в литературе также связывается с нежелательными эффектами приема амиодарона.

Диагноз: ИБС, мелкоочаговый инфаркт миокарда (без Q), как следствие блокады стента. Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. Хронический гепатит Б в фазе ремиссии. Амиодарониндуцированный тиреотоксикоз. Амиодарониндуцированный болевой полиневральный синдром нижних конечностей подострого течения. Амиодарониндуцированное ухудшение моторики речевого аппарата на фоне логоневроза.

Учитывая множественные органические осложнения, расценённые нами как нежелательные эффекты амиодарона, наличие атриовентрикулярной блокады 1 степени, блокады ножек пучка Гиса, принято решение не восстанавливать синусовый ритм, а ориентироваться по гемодинамике на нормоформу фибрилляции предсердий.

Обсуждение

Нежелательные эффекты амиодарона возникают в 75% случаев при 5-летнем приеме этого препарата [1]. Высокий процент йода в препарате может как-то объяснить нарушения в функционировании щитовидной железы, хотя далеко не у всех принимающих амиодарон срывы в работе железы происходят. Однако, нарушения, выявляемые при длительном приеме этого препарата в центральной и периферической нервной системе, печени, ткани легкого, роговице глаза, придатке яичка нуждаются в объяснении в других объясняющих механизмах [2, 3, 4, 5]. Главный метаболит препарата диэтиламиодарон является высоколипофильным, имеет длительный период полувыведения, избирательно накапливается в ткани легких, в жире. В нашем наблюдении повреждения ткани лёгкого, эпидидимита зафиксировано не было.

Печеночная недостаточность, симптоматический гепатит, цирроз печени и являются менее распространенными осложнениями лечения амиодароном. Учитывая наличие у нашего больного хронического гепатита В вероятность дополнительного повреждения амиодароном должна повышаться. Однако синдром печёчно-клеточной недостаточности не манифестировал, умеренная гепатомегалия и диффузные изменения зафиксированы через много лет от начала приема амиодарона. Нуждается в объяснении повышение плотности печени по фиброскану, снизившаяся через полгода после отмены амиодарона. По данным литературы поражение печени встречается при частом внутривенном введении амиодарона, однако в нашем наблюдении инъекции использовались крайне редко [6, 7].

Индукцированные амиодароном разной степени тяжести нервно-мышечные расстройства выявляются в 20–25% наблюдений и проявляются болью в ногах, в положении стоя, меньше при ходьбе, нарушением походки, синдромом «беспокойных ног» в положении лежа. Полинейропатия развивается при длительном, более года приеме амиодарона в дозе 400 мг/сутки и более и манифестирует интенсивными болями в дистальных, а иногда и проксимальных отделах ног. Нередко полинейропатия сочетается с клиникой повреждения центральной нервной системы, миопатией, дерматитом [2,6]. При гистологических исследованиях выявляется демиелинизирующая аксонопатия. Подобные проявления манифестировали и у нашего пациента и длились около полугода. Электромиографией выявлена низкая амплитуда, быстро набираемые потенциалы двигательных единиц в мышцах нижних конечностей [8]. Показано, что метаболит диэтиламиодарон может накапливаться в мышечной ткани, что приводит к периферической нейропатии проявляющейся демиелинизацией, ингибированием лизосомальных сфингомиелиназ, повреждением аксонов. В лечении болевого полиневралгического синдрома предусмотрено удаление повреждающего фактора, восполнение дефицита витаминов и питательных веществ, нейрометаболическая терапия. При тяжелых состояниях могут быть востребованы цитостатики, кортикостероиды. Аксонопатия

потенциально обратима при удалении повреждающего фактора. При повреждении миелиновой оболочки, через несколько недель может происходить ремиелинизация аксонов [2]. Для полного восстановления функции нижней конечности важны факторы физической реабилитации.

Изменения психического статуса редко связывают с приемом амиодарона, хотя описаны случаи депрессии, галлюцинации, бреда. Чаще изменения психического статуса, делирий наблюдается у пожилых людей с патологией сердца. Эти же люди могут нуждаться и в приеме амиодарона. Нам не удалось найти в доступной медицинской литературе влияние амиодарона на качество речи (заикание) при приобретённых или наследуемых логоневрозах. При этой патологии семейный аутосомно-рецессивный тип наследования. Выявлена дисфункция путей соединяющих кору и базальные ганглии, таламо-кортикальных петель отвечающих за моторную часть речевых программ [9]. Можно предположить, что прием амиодарона ухудшает взаимосвязи между центрами Брока, Вернике (речи, слуха) и моторным аппаратом воспроизводства речи. При длительно существующих нарушениях происходит формирование коллатеральных нервных механизмов регулирующих речедвигательный аппарат. Полная отмена амиодарона могла улучшить взаимосвязь центров оптимизировать механизм воспроизводства речи. В медицине есть опыт лечения вялотекущих процессов (воспалительных в легочной ткани!), когда первоначально его активировали, а затем успешно купировали активными методами. Вряд ли кто-то из неврологов предложит токсичный для нервной системы препарат для временного ухудшения качества речи, а потом при полной отмене этого препарата, назначения адекватного неврологического лечения, подключения логопедов оценить результаты этого «эксперимента. Однако наша медицинская практика ставит незапланированные эксперименты, и наше наблюдение с положительным результатом после полугодовой отмены амиодарона, полным восстановлением речевой функции представляет определённый интерес.

Проявилось в нашем наблюдении и часто наблюдается на практике повреждение щитовидной железы. Клинические проявления тиреотоксикоза вызванные приемом амиодарона ни чем не отличаются от гипертиреоза другой природы. В нашем наблюдении исходной патологии щитовидной железы зафиксировано не было. Амиодароновый деструктивный тиреоидит возник на фоне неизменной прежде железы, что может быть истолковано как амиодарониндуцированный тиреотоксикоз II типа (АИТ II) [10]. Тиреотоксикоз амиодарониндуцированный встречается в районах с низким содержанием йода. Амиодарон взаимодействует на ферментативных и неферментативных уровнях щитовидной железе. Происходит ингибирование фермента 5-дейодиназы 1-го типа, что снижает превращение тироксина в активный трийодтиронин в периферических тканях. АИТ II может разрешиться и спонтанно, но при тяжелом течении

может явиться основанием для назначения глюкокортикоидов. У нашего пациента удалось купировать тиреотоксикоз в течении 3-х месяцев (исчезновение клиники и нормализация сТ4), нормализация уровня ТТГ достигнута через полгода от манифестации клиники АИТ II [11].

Изменения кожи при длительном приеме амиодарона проявляются распространенной или фрагментарной пигментацией кожи. Фотодерматит при длительном приеме амиодарона чаще представлен очагами гиперпигментации голубовато-серого цвета на открытых участках кожи, иногда могут

сопровождаться зудом. Авторы, изучавшие эту проблему пигментацию связывают с активными метаболитами образованными ультрафиолетовым излучением и свободными радикалами кислорода [4]. Метаболиты амиодарона угнетают синтез ДНК в лимфоцитах, макрофагах. Редко, но наблюдаются случаи буллезного дерматита, васкулита, полисерозита и, даже, аллопеции [12]. Отмена препарата ведёт к улучшению состояния кожи, но полная ремиссия фиксируется через несколько месяцев, и даже лет по мере медленного выведения амиодарона и его метаболитов из тканей.

Выводы

1. Длительное в средних и больших дозах использование амиодарона способствовало манифестации лекарственных осложнений в форме болевого полиневрального синдрома подострого течения, амиодарониндуцированного тиреотоксикоза, ухудшения моторики речи на фоне имеющегося логоневроза, фрагментарной пигментацией кожи, повышением плотности печени по данным фибросканирования.
2. Воздействие магнитным полем аппарата Алмаг, противовоспалительные препараты в таблетированной и гелевой форме оказало слабое лечебное воздействие при полиневральном синдроме. Однако через полгода, при активной

реабилитации на дачном участке (первоначально, преодолевая боль) наступило спонтанное выздоровление.

3. Через 9 месяцев после полной отмены амиодарона речевые затруднения были купированы полностью.
4. Синдром тиреотоксикоза купирован через 3 месяца на фоне терапии тирозолом.
5. Учитывая множественные осложнения при приеме амиодарона, исходную склонность к брадикардии, наличие А/В блокады, удлинённый P-Q интервал решили не восстанавливать синусовый ритм, а ориентироваться в терапии на нормоформу фибрилляции предсердий.

Литература | References

1. Golitsyn S. P. Amiodaron decades later: An overview. *Therapist.arch.* 2011;(8):25–33. (in Russ.)
Голицын С. П. Амиодарон десятилетия спустя: Обзор. *Терапевт. арх.* – 2011. – № 8. – С. 25–33.
2. Levin O.S. polyneuropathies. medical news agency. 2011. 490p. (in Russ.)
Левин О. С. Полиневропатии. Медицинское информационное агентство. 2011. – 490 с.
3. Barlamov P. N., Mokrushina Yu. S., Shchekotov V. V. Pneumopathy induced by taking amiodarone. *Wedge. The medicine.* 2013;91(8):64–66. (in Russ.)
Барламов П. Н. Мокрушина Ю. С., Щекотов В. В. Пневмопатия, индуцированная приемом амиодарона. *Клин. медицина.* – 2013. – 91(8):64–66.
4. Nevozhinskaia Z. A., Piruzian A. L., Korsunskaja I. M. Skin reactions to cardiac drugs: a clinical case. *Consilium Medicum.* 2020; 22 (10): 80–82. (in Russ.) doi: 10.26442/20751753.2020.10.200267.
Невозинская З. А., Пирюзян А. Л., Корсунская И. М. Кожные реакции на кардиологические препараты: клинический случай. *Consilium Medicum.* 2020; 22 (10): 80–82. doi: 10.26442/20751753.2020.10.200267.
5. Fisenko V. About the side effects of amiodarone. *Vrach.* 2003. No.11, pp. 50–51. (in Russ.)
Фисенко В. О побочных эффектах амиодарона. *Врач.* – 2003. – № 11. – С. 50–51.
6. Sivyakova O. N. Shmanova N. Yu., Duleba A. P. The case of multiple side effects of amiodarone. *Consilium medicum.* 2018;20(5): 71–74. (in Russ.)
Сивякова О. Н. Шманова Н. Ю., Дулеба А. П. Случай множественных побочных эффектов амиодарона. *Consilium medicum.* – 2018. – 20(5): 71–74.
7. Sulimov V., Gilyarov M. Amiodarone in the XXI century. *Vrach.* 2006, No. 4, pp. 62–68. (in Russ.)
Сулимов В., Гиляров М. Амиодарон в XXI веке. *Врач.* – 2006. – № 4. – С. 62–68
8. Sanadze A. G., Kasatkina L. F. Clinical electromyography for practical neurologists. Moscow. GOETAR-Media, 2007. 64 p. (in Russ.)
Санадзе А. Г., Касаткина Л. Ф. Клиническая электромиография для практических неврологов. – Москва: ГОЭТАР-Медиа, 2007. – 64 с.
9. Zikov V. P., Komarova I. B. Developmental disorders of speech in children. *Journal of Neurology and Psychiatry. S. S. Korsakov.* 2021;121(11):106–110. (in Russ.)
Зыков В. П., Комарова И. Б. Нарушения развития речи у детей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* – 2021. – 121(11):106–110.
10. Grineva E. N. Cordarone-induced thyrotoxicosis: difficulties in diagnosis and medical tactics. *Clinical thyroidology.* 2003;1(3):32–35. (in Russ.)
Гринева Е. Н. Кордарон-индуцированный тиреотоксикоз: трудности диагностики и врачебной тактики. *Клинич. тиреоидология.* – 2003. – 1(3):32–35.
11. Melnichenko N. Yu. Amiodarone-induced dysfunction of the thyroid gland (pathogenesis, diagnosis, treatment). *Therapeutic arch.* 2003;(8):92–96. (in Russ.)
Мельниченко Н. Ю. Индуцированная амиодароном дисфункция щитовидной желез (патогенез, диагностика, лечение). *Терапевт. арх.* – 2003. – № 8. – С. 92–96.
12. Reingardene D. I. Side effects of amiodarone on the skin: Review. *Therapist.arch.* 2004;(12):90–92. (In Russ.)
Рейнгардене Д. И. Побочное действие амиодарона на кожу: Обзор. *Терапевт. арх.* – 2004. – № 12. – С. 90–92.