

DOI: 10.26442/2075-1753_2018.5.71-74

Случай множественных побочных эффектов амиодарона

О.Н.Сивякова¹, Н.Ю.Шманова², А.П.Дулеба²¹ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России. 675006, Россия, Благовещенск, ул. Горького, д. 95;²ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница». 675028, Россия, Благовещенск, ул. Воронкова, д. 26

✉ oltschonok@mail.ru

Цель – продемонстрировать случай развития множественных побочных эффектов амиодарона у пациентки на фоне длительного бесконтрольного приема препарата и тактику ведения больной.

Особенности клинического случая. Больная в течение 6 лет бесконтрольно принимала амиодарон в суммарной дозе приблизительно более 1500 г из-за боязни возникновения пароксизмов фибрилляции предсердий. Через 2 года самолечения появились брадикардия и серо-фиолетовая окраска кожи лица, которую пациентка маскировала при помощи грима, еще через 1 год стал беспокоить тремор рук. Спустя еще 2 года присоединились сухой кашель и одышка, это заставило больную обратиться за медицинской помощью, при обследовании был выставлен диагноз «амиодароновое легкое», рекомендованы отмена амиодарона и консультация кардиолога, но пациентка упорно продолжала прием препарата. Кашель и одышка усилились, появились диспепсические, неврологические жалобы, нарушения зрения. И только когда пациентка не смогла самостоятельно передвигаться, она обратилась вновь за медицинской помощью. После отмены амиодарона большинство побочных действий препарата регрессировало. Отмена амиодарона стала возможной только после подбора альтернативной антиаритмической терапии.

Заключение. Избегать случаев множественных побочных эффектов препаратов помогут комплексный подход к пациентам и реализация на практике приказа Минздрава России №403н от 11.07.2017 «Об утверждении правил отпуска лекарственных препаратов...».

Ключевые слова: побочные эффекты, амиодарон, лечение.

Для цитирования: Сивякова О.Н., Шманова Н.Ю., Дулеба А.П. Случай множественных побочных эффектов амиодарона. Consilium Medicum. 2018; 20 (5): 71–74. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.5.71-74

Clinical case

A clinical case of multiple amiodarone side effects development

O.N.Sivyakova¹, N.Yu.Shmanova², A.P.Duleba²¹Amur State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation. 675006, Russian Federation, Blagoveshchensk, ul. Gor'kogo, d. 95;²Amur Regional Clinical Hospital. 675028, Russian Federation, Blagoveshchensk, ul. Voronkova, d. 26

✉ oltschonok@mail.ru

Abstract

The aim of the study was to present a clinical case of multiple amiodarone side effects development in a female patient after a long-term uncontrolled medication use and to demonstrate the case management.

Special aspects of the clinical case. The patient was uncontrollably using amiodarone for 6 years in the total dose about 1500 g as she feared atrial fibrillation paroxysms development. After 2 years of treatment bradycardia and grey and purple skin tone developed, the patient concealed it with make-up, in 1 more year hand tremor appeared. In the next 2 years dry cough and dyspnea developed that forced the patient to seek medical advice. After medical assessment "amiodarone lung" was diagnosed, amiodarone withdrawal and a visit to cardiologist were recommended, but the patient persisted in amiodarone use. Cough and dyspnea intensified, dyspeptic, neurologic, and vision disorders developed. The patient sought medical assistance only when she became non-ambulant. After amiodarone withdrawal regression of most of the side effects was observed. Amiodarone withdrawal was possible only after alternative anti-arrhythmic therapy was adjusted.

Conclusion. To avoid cases of multiple drug side effects development a complex approach to patients and the Ministry of Health of the Russian Federation warrant №403n from 11.07.2017 "On the approval of medication dispensing order..." implementation are required.

Key words: side effects, amiodarone, treatment.

For citation: Sivyakova O.N., Shmanova N.Yu., Duleba A.P. A clinical case of multiple amiodarone side effects development. Consilium Medicum. 2018; 20 (5): 71–74. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.5.71-74

В годы бурного прогресса фармакологии и создания большого числа новых лекарственных препаратов стали чаще наблюдаться разные неблагоприятные воздействия лекарств на организм человека. К настоящему времени в медицине применяется свыше 5 тыс. лекарств. Лекарственные препараты наряду с очевидной пользой способны вызывать и побочные эффекты. Особенно часто лекарственные ятрогении возникают у пожилых женщин [1]. Встречаемость отрицательных влияний лекарств на организм человека настолько увеличилась во всех странах, что стали предприниматься особые меры к тому, чтобы тщательно регистрировать и изучать это явление. Согласно оценкам экспертов, неблагоприятные побочные реакции на лекарственные препараты занимают 4–6-е место среди причин смертности в развитых странах, а затраты на их лечение исчисляются миллиардами долларов [2]. В нашей стране ситуацию усугублял длительно суще-

ствующий лишь формально рецептурный отпуск препаратов.

Не существует совершенно безопасных лечебных средств. В 3–10% случаев побочные эффекты являются причиной обращения к врачу и госпитализации, а 3–4% пациентов из этого числа нуждаются в интенсивной терапии. В основе осложнений фармакотерапии в 80% случаев отмечается фармакодинамический и фармакокинетический механизм и в 20% случаев – иммунологическая природа [2].

Амиодарон – самый известный и самый назначаемый антиаритмический препарат, побочные эффекты которого были неоднократно зафиксированы в последние годы. Амиодарон может вызывать тяжелый интерстициальный пневмонит (10–17%, летальный исход возможен в 10% случаев); серо-голубое или серо-фиолетовое окрашивание кожи, фотодерматит (10%); дисфункцию щитовидной

Рис. 1. Изменение цвета кожи больной М.: а – на фоне приема амиодарона в суммарной дозе более 1500 г; б – цвет кожи через 16 мес после отмены амиодарона.



железы (2–24%); поражение роговицы (91–100%); периферическую нейропатию, экстрапирамидные расстройства (20–40%); печеночные нарушения (10–25%); угнетение кроветворения, брадикардию (1%) [3–9]. В связи с этим представляет интерес случай множественных побочных эффектов амиодарона, наблюдаемый у нашей пациентки.

Больная М. 60 лет обратилась с жалобами на выраженную слабость и онемение в нижних и верхних конечностях, дрожь в руках, затруднение передвижения, усиливающееся при волнении; сухой кашель, одышку с затрудненным вдохом; перебои в работе сердца, приступы учащенного сердцебиения до 3 раз в неделю, редкий пульс, головную боль при повышении артериального давления (АД) до 240/100 мм рт. ст.; на «светящиеся точки и пелену перед глазами» при ярком свете; притупление вкусовых ощущений, запоры, метеоризм; изменение окраски кожи лица.

Из анамнеза заболевания известно, что болеет в течение 16 лет (с 44 лет), когда после перенесенного миокардита впервые был зарегистрирован пароксизм фибрилляции предсердий (ФП), купированный с помощью амиодарона. С того же времени у пациентки имела место артериальная гипертензия, по поводу которой был назначен атенолол. Для профилактики ФП пациентка принимала комбинированный препарат, содержащий аймалин, спартеина сульфат, антазолина гидрохлорид и фенобарбитал, отмечала положительный эффект терапии. В возрасте 54 лет больной был назначен амиодарон. В последующем терапии амиодароном не контролировалась, за медицинской помощью больная не обращалась, самостоятельно увеличивала дозу до 2–5 таблеток (в среднем 650 мг/сут) при учащенном сердцебиении. С 56 лет заметила редкий пульс, появление локального изменения цвета кожи на лице в виде бабочки серо-синюшного цвета. С 57 лет отмечался тремор рук, усиливающийся при волнении. За медицинской помощью не обращалась. С 59 лет присоединились приступообразный сухой кашель и одышка. В связи с усилением одышки и кашля больная в 60 лет обратилась в Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания (ДНЦ ФПД), где была выполнена компьютерная томография (КТ) легких, выявлен пневмонит, рекомендовано отменить прием амиодарона с последующей консультацией кардиолога, чего больная не сделала в связи с сохраняющимися эпизодами ФП. В течение полугода состояние прогрессивно ухудшалось, появились притупление вкусовых ощущений, запоры, метеоризм, онемение и слабость в ногах, возникли затруднения при передвижении, кашель стал постоянный, одышка усилилась. Это заставило пациентку обратиться за медицинской помощью в Амурскую областную консультативную поликлинику, где была осмотрена гастроэнтерологом. Поставлен диагноз: токсический лекарственный гепатит, интоксикация амиодароном. Была выполнена электронейромиография, зарегистрированы выраженное поражение сенсорных и мотор-

ных волокон верхних и нижних конечностей, преимущественно демиелинизирующего характера, в связи с чем больная была госпитализирована в отделение неврологии Амурской областной клинической больницы (АОКБ) для уточнения диагноза и лечения.

Из анамнеза жизни. Профессиональных вредностей не имеет. Отмечает аллергические реакции на гентамицин, эритромицин и пенициллин в виде крапивницы. Наследственный анамнез не отягощен. Не курит, алкоголем не злоупотребляет.

При осмотре. Видимые слизистые с цианотичным оттенком. На коже лица, зоны декольте определяется серо-фиолетовая пигментация кожи (рис. 1, а). Перкуторно легочный звук с коробочным оттенком, при аускультации – дыхание жесткое, хрипов нет. Частота дыхания 32 в минуту. Границы относительной сердечной тупости смещены влево до срединно-ключичной линии. Тоны сердца приглушены, ритмичные. АД 120/80 мм рт. ст. Печень выступает из-под края реберной дуги на 1,5 см, при пальпации умеренно болезненная. Периферических отеков нет. Неврологический статус: походка паретическая, мышечный тонус в конечностях снижен. Парезы в руках до 3 баллов в дистальных и проксимальных отделах, в ногах – до 2 баллов, в проксимальных и дистальных отделах – до 3–4 баллов. Тремор постуральный кинетический в кистях, усиливающийся при целенаправленных движениях. Нарушение поверхностной чувствительности по типу «носков» с двух сторон. Глубокая чувствительность частично нарушена в пальцах стоп. В позе Ромберга неустойчива, пальценосовую пробу из-за тремора не выполняет, коленопяточную пробу пациентка выполнить не может из-за пареза.

При госпитализации отмечалось повышение температуры тела в вечернее время до 37,2°C.

При обследовании в клиническом анализе крови выявлено снижение уровня эритроцитов до $3,46 \times 10^{12}/л$ и лейкоцитов до $2,9 \times 10^9/л$, увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 48 мм/ч. В биохимическом анализе крови имело место повышение холестерина – до 6,12 ммоль/л, аспартатаминотрансфераза – 82 ЕД/л (норма до 42), аланинаминотрансфераза – 68 Ед/л (норма до 40), С-реактивный белок – 2,77 мг/дл, фибриноген – 5 г/л.

Электрокардиография (ЭКГ): синусовый ритм с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 50 уд/мин чередовался с ФП с ЧСС 75 уд/мин. Гипертрофия миокарда левых отделов сердца. Диффузные изменения в миокарде.

Эхокардиография: перегрузка левого предсердия, умеренная гипертрофия миокарда левого желудочка (13 мм). Уплотнение стенок аорты, створок аортального и митрального клапанов. Гиперэхогенные включения по межжелудочковой перегородке. Диастолическая дисфункция обоих желудочков по 1-му типу. Сократительная способность миокарда левого желудочка сохранена.

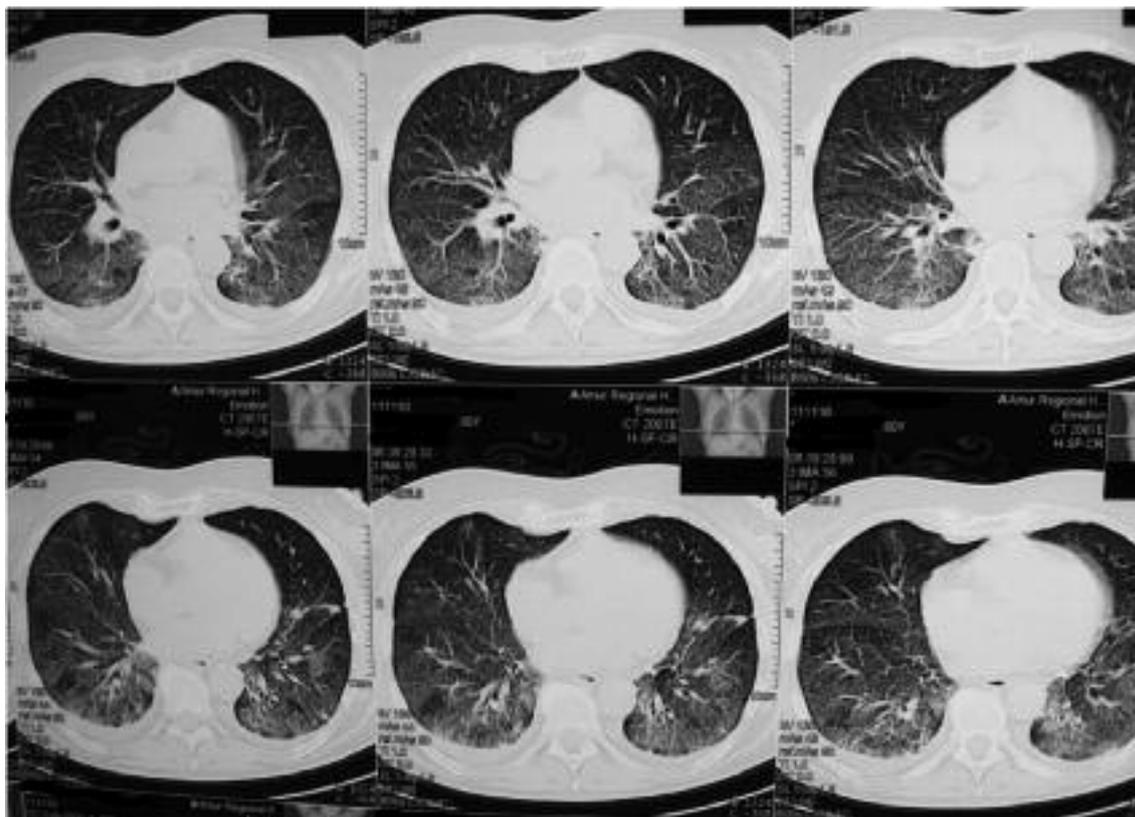
КТ органов грудной клетки: в обоих легких в задних отделах, больше в средних и нижних зонах определяется повышение плотности легочной ткани по типу «матового стекла», утолщены междольковые и внутридольковые перегородки в наддиафрагмальных отделах с очаговыми изменениями воспалительного генеза. Бронхососудистый рисунок диффузно усилен, деформирован. Утолщена costальная плевро с обеих сторон с незначительным жидкостным выпотом толщиной справа до 10 мм, слева – до 8 мм. Заключение: КТ-признаки интерстициального пневмонита (рис. 2).

Спирография: умеренные нарушения вентиляционной функции легких по смешанному типу.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) внутренних органов: диффузная неоднородность паренхимы печени, желудочной железы, выраженный пневматоз кишечника.

Заключение окулиста: стромальная дистрофия роговицы. Диффузные заболевания соединительной ткани, пато-

Рис. 2. КТ органов грудной клетки больной М.



логия щитовидной железы, вирусное поражение печени были исключены.

На основании полученных данных поставлен диагноз: «Хроническая интоксикация амиодароном с поражением кожи, периферической и центральной нервной системы, легких, печени; подострая восходящая моторно-сенсорная полинейропатия с периферическим тетрапарезом, преимущественно в нижних конечностях, до 2 баллов; лекарственный тремор кистей рук; лекарственный фиброзирующий альвеолит; дыхательная недостаточность I–II; лекарственный гепатит с минимальной степенью активности; дистрофия роговицы. Фоновое заболевание: постмиокардитический миокардиосклероз; ФП, персистирующее течение; гипертоническая болезнь II стадии; артериальная гипертензия 3-й степени, риск IV; хроническая сердечная недостаточность I–IIА, функциональный класс II».

Проводилось лечение: щадящая диета, полный отказ от приема амиодарона, назначены пропафенон 150 мг 3 раза в сутки, метопролол 50 мг 2 раза в сутки, лизиноприл 10 мг/сут (по рекомендации кардиолога), стандартная антиневритическая терапия (витамины группы В, оптимизаторы кровообращения, антихолинэстеразные препараты). На фоне лечения наблюдалась значительная положительная динамика: выросла сила в конечностях, купировались чувствительные расстройства, уменьшились тремор в кистях, цианоз видимых слизистых. Выписана под наблюдение кардиолога, невролога, гастроэнтеролога, пульмонолога по месту жительства. Рекомендовано продолжить пероральный прием препаратов, назначенных кардиологом, а также комплекс витаминов группы В в течение 1 мес; назначена урсодезоксихолевая кислота 250 мг 3 раза в сутки курсом продолжительностью 4–6 мес.

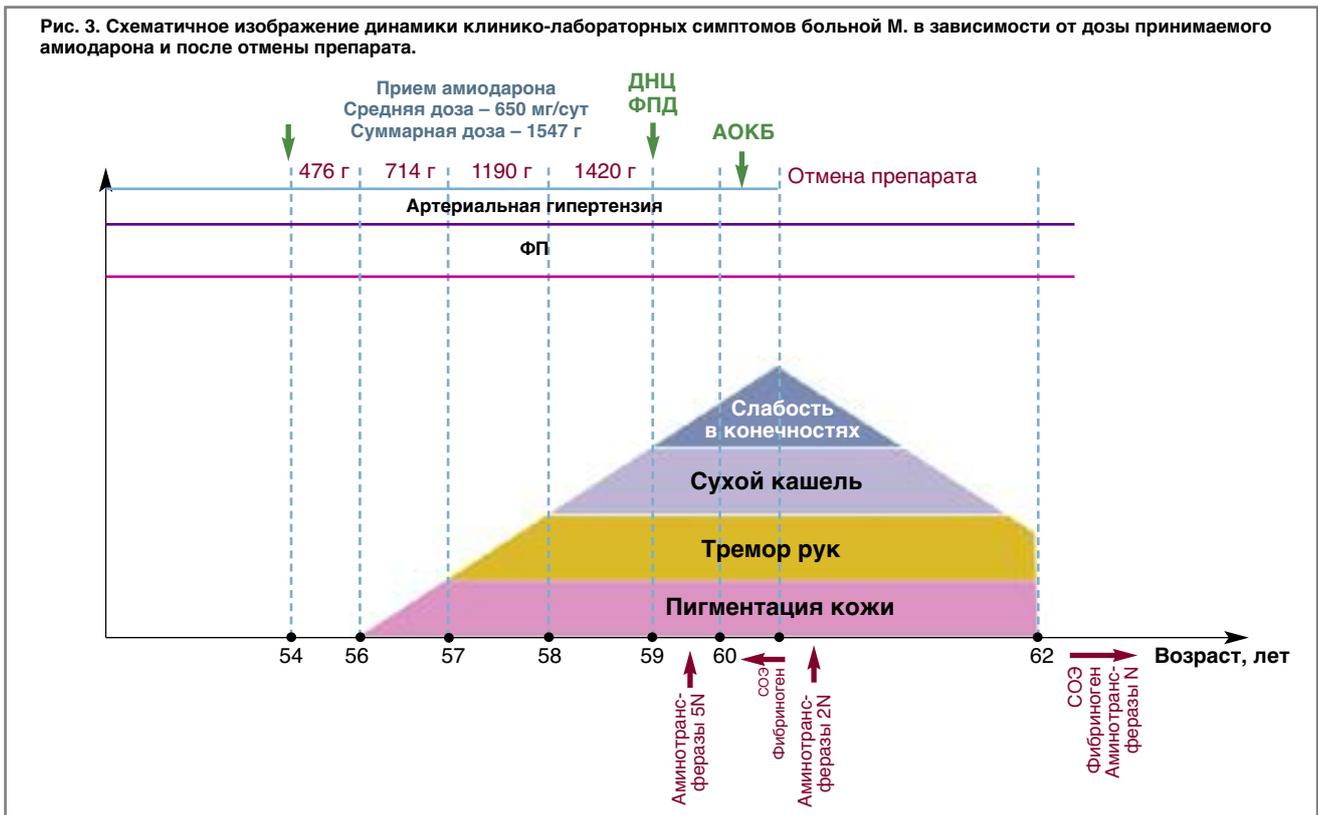
Через 6 мес пациентка стала самостоятельно передвигаться с помощью багика, спустя еще 2 мес перестала в нем нуждаться. Одышка, кашель, диспепсия, нарушения зрения перестали беспокоить. Через 16 мес вновь проходила

обследование и лечение в условиях неврологического отделения АОКБ. При осмотре серо-фиолетовая окраска кожи лица уменьшилась, сохранился низкоамплитудный постуральный тремор в кистях (рис. 1, б). Походка обычная, парезов нет, чувствительность не нарушена, рефлексы средней живости, в позе Ромберга устойчива, пальценосовая и коленно-пяточная пробы удовлетворительные. Частота дыхания 18 в минуту, печень безболезненная у края реберной дуги. В клиническом и биохимическом анализах крови показатели нормализовались. При холтеровском мониторинге ЭКГ пароксизмов ФП не выявлено. Спирография: показатели вентиляционной функции в пределах нормы. КТ органов грудной клетки: признаки ретикулярно-интерстициальных изменений, преимущественно в верхних долях с двух сторон на фоне пневмосклероза. УЗИ внутренних органов: диффузная неоднородность паренхимы печени, подчеркнутость портальных трактов.

Обсуждение

Побочные эффекты амиодарона возникают в 75% случаев при 5-летнем лечении [10]. Распределение амиодарона в организме – сложный процесс, описываемый трехсекторной моделью: центральный сектор (внутрисосудистый), периферический сектор (органы) и глубокий сектор (жировая ткань). Для проявления антиаритмического действия необходимо заполнение периферического сектора, что приводит к кумулированию амиодарона в жировой ткани, печени, легких [6]. При приеме амиодарона более 20 мес, особенно при избыточной инсоляции, изменяется окраска кожи на открытых участках тела, в представленном клиническом случае изменение цвета кожи появилось через 24 мес приема препарата (рис. 3). При длительном приеме амиодарона почти у всех больных выявляется пигментная кератопатия [3, 7], лишь у 3% больных это приводит к зрительным нарушениям, что имело место у нашей пациентки. Вторым по частоте встречаемости нежелательным эффектом амиодарона описано нейротоксическое

Рис. 3. Схематичное изображение динамики клинико-лабораторных симптомов больной М. в зависимости от дозы принимаемого амиодарона и после отмены препарата.



действие [7], в представленном случае оно возникло через 3 года приема препарата в суммарной дозе 714 г и неуклонно прогрессировало, привело к выраженным двигательным нарушениям, послужило причиной госпитализации. Тремор рук мог быть и проявлением тиреотоксикоза, так как поражение щитовидной железы на фоне лечения амиодароном встречается достаточно часто, но при определении уровня гормонов отклонений от нормы выявлено не было. Третьим по встречаемости побочным действием амиодарона указывается повышение уровня печеночных трансаминаз, которое может быть бессимптомным. Так как пациентка не обследовалась, то и определить, когда возник этот нежелательный эффект, не представляется возможным. Но при появлении у больной диспепсических расстройств уровень трансаминаз составлял 5 норм.

Через 5 лет приема амиодарона в суммарной дозе 1420 г появилась клиника пневмонита, что заставило пациентку обратиться за медицинской помощью, но, несмотря на диагноз «амиодароновое легкое» и рекомендации отмены препарата, больная продолжала его прием из-за боязни возникновения пароксизмов аритмии. Впоследствии после отмены амиодарона и подбора антиаритмической терапии постепенно нежелательные эффекты стали регрессировать.

Заключение

Данный случай демонстрирует полиорганные побочные эффекты амиодарона при бесконтрольном длительном его применении в больших дозах. На рис. 3 представлены динамика основных клинических и лабораторных симптомов у пациентки в зависимости от суммарной дозы амиодарона и регресс симптоматики после отмены препарата. Но достичь полной элиминации препарата не всегда удается, что не исключает риск рецидивов.

Минимизировать встречаемость подобных случаев впредь помогут комплексный подход к пациентам и реализация на практике приказа Минздрава России № 403н от

11.07.2017 «Об утверждении правил отпуска лекарственных препаратов...».

Литература/References

- Sullivan JR, Shear NH. Drug eruptions and other adverse drug effects in aged skin. *Clin Geriatr Med* 2002; 18 (1): 21–42.
- Ландышев Ю.С., Доровских В.А., Чапленко Т.Н. Лекарственная аллергия. СПб.: Нордмедиздат, 2010. / Landyshev YU.S., Dorovskih V.A., Chaplenko T.N. *Lekarstvennaya allergiya*. SPb.: Nordmedizdat, 2010. [in Russian]
- Горбатовский Я.А., Филимонов С.Н., Гайдукова Н.А. и др. Два случая «амиодаронового легкого». *Клин. медицина*. 1999; 8: 49–51. / Gorbатовskiy Ya.A., Filimonov S.N., Gaydukova N.A. i dr. Dva sluchaya "amiodaronoogo legkogo". *Klin. meditsina*. 1999; 8: 49–51. [in Russian]
- Драпкина О.М. Передача из цикла «Медицинский детектив» от 9 марта 2017 г. Режим доступа: <http://internist.ru/broadcast/detail/27394/> (дата обращения 24.04.2018). / Drapkina O.M. *Peredacha iz cikla "Medicinskij detektiv"* ot 9 marta 2017 g. *Rezhim dostupa*: <http://internist.ru/broadcast/detail/27394/> (data obrashcheniya 24.04.2018). [in Russian]
- Ивашкин В.Т., Жаркова М.С., Маевская М.В., Лапшин А.В. Случай тяжелого лекарственного гепатита, индуцированного длительным приемом кордарона. *Рос. мед. вести*. 2009; XIV (2): 78–83. / Ivashkin V.T., Zharkova M.S., Maevskaya M.V., Lapshein A.V. Sluchaj tyazhelogo lekarstvennogo gepatita, inducirovannogo dlitel'nym priemom kordarona. *Ros. med. vesti*. 2009; XIV (2): 78–83. [in Russian]
- Кардиология: национальное руководство. Под ред. Е.В.Шляхто. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. / *Kardiologiya: nacional'noe rukovodstvo*. Pod. red. E.V.Shlyahoto. 2-e izd., pererab. i dop. M.: GEOTAR-Media, 2015. [in Russian]
- Миллер О.Н. Обновленные рекомендации по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий. Новосибирск, 2013. / Miller O.N. *Obnovlennye rekomendacii po lecheniyu pacientov s fibrillyaciej predserdij*. Novosibirsk, 2013. [in Russian]
- Олисова О.Ю. Фоточувствительные дерматозы: лечение и профилактика. *Лечащий врач*. 2006; 5: 59–62. / Olisova O.YU. *Fotochuvstvitel'nye dermatozy: lechenie i profilaktika*. *Lechashchij vrach*. 2006; 5: 59–62. [in Russian]
- Полунина Т.Е., Маев И.В., Полунина Е.В. Гепатология для практического врача. М.: Авторская Академия, 2009. / Polunina T.E., Maev I.V., Polunina E.V. *Gepatologiya dlya prakticheskogo vracha*. M.: Avtorskaya Akademiya, 2009. [in Russian]
- Киякбаев Г.К. Аритмии сердца. Основы электрофизиологии, диагностика, лечение и современные рекомендации. Под ред. В.С.Моисеева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. / Kiyakbayev G.K. *Aritmii serdtsa. Osnovy elektrofiziologii. diagnostika. lecheniye i sovremennyye rekomendatsii*. Pod. red. V.S.Moiseyeva. M.: GEOTAR-Media, 2014. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сивякова Ольга Николаевна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии с курсом фармакологии ФГБОУ ВО АГМА. E-mail: oltschonok@mail.ru

Шманова Наталья Юрьевна – ст. ординатор кардиологического отделения ГАУЗ АО АОКБ

Дулба Андрей Петрович – зав. неврологическим отделением ГАУЗ АО АОКБ