

## Екстракардіальні токсичні ефекти аміодарону: огляд літератури і власні спостереження

Ю.В. Зінченко<sup>1</sup>, Т.В. Міхалева<sup>1</sup>, О.В. Сташишена<sup>1</sup>, Н.С. Лаврик<sup>2</sup>,  
О.М. Яковенко<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ДУ «Національний науковий центр “Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска” НАМН України», Київ

<sup>2</sup> Національний університет охорони здоров’я України імені П.Л. Шупика, Київ

<sup>3</sup> Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України, Київ

Аміодарон на сьогодні – це один із найбільш поширених антиаритмічних препаратів, який з успіхом використовується для лікування як шлуночкових, так і надшлуночкових порушень ритму. У багатьох складних клінічних ситуаціях цей препарат є препаратом вибору. Незважаючи на свою високу ефективність й унікальну антиаритмічну активність у порівнянні з іншими класами антиаритмічних препаратів, аміодарон має найбільший спектр побічних ефектів та ускладнень – як кардіальних, так і екстракардіальних. Аміодарон та його метаболіти відрізняються високою ліпофільністю, завдяки якій вони у великих кількостях накопичуються в печінці, легенях, шкірі, жировій тканині, рогівці ока та інших органах. Аміодарон-індукована легенева токсичність є одним із найбільш серйозних побічних ефектів застосування. Розвиток аміодарон-індукованої дисфункції цитоподібної залози, печінки та інших органів, у більшості випадків, не призводить до тяжких наслідків, але в деяких ситуаціях виявлені побічні ефекти є приводом до відміни препарату. У низці рандомізованих досліджень підкреслено, що тяжкі побічні ефекти пов’язані переважно з призначенням аміодарону у високих дозах, у зв’язку з чим його застосування нерідко обмежується. Зауважимо, що за півстолітню історію застосування цього препарату показання до його призначення істотно звузилися через високу токсичність препарату. Останніми роками з’явилася тенденція до призначення низьких доз аміодарону, з регулярним контролем ефективності його дії й наявності побічних ефектів. Наведена в огляді інформація може бути корисна для раціонального застосування аміодарону в клінічній практиці. У статті також представлені власні клінічні спостереження тяжких екстракардіальних побічних ефектів аміодарону. Ускладнення, зазначені вище, найчастіше пов’язані з надмірним прийомом аміодарону, і їх можна уникнути або мінімізувати шляхом ретельного дотримання мінімальної підтримувальної дози. Відповідно до сучасних рекомендацій, перед призначенням будь-якого антиаритмічного препарату необхідно ретельно зважувати не лише очікуваний прямиий ефект, а і враховувати його можливі побічні ефекти та ускладнення.

**Ключові слова:** аміодарон, побічна дія, ускладнення.

*«Primum non nocere»  
(«насамперед – не нашкодь») –  
стародавній принцип медичної етики,  
що належить Гіппократу  
(460 років до н. е.).*

Аміодарон був синтезований на початку 60-х років минулого століття в лабораторії франко-бельгійської фармацевтичної компанії Labaz. Препарат створювався як коронарний вазодилататор і першочергово призначався для ліку-

вання стенокардії. У 60-ті роки минулого століття панували уявлення, що ефективний антиангінальний препарат повинен обов’язково володіти коронаророзширювальною дією. У 1962 р. G. Deltour та співавтори описали коронаророзширювальну дію аміодарону та інших похідних бензофурану і запропонували використовувати їх для лікування стенокардії.

Клінічні дослідження показали, що препарат має достатньо високу антиангінальну ефективність, але разом з тим виявилось, що цей ефект зумовле-

ний не стільки його прямою дією, скільки неконкурентною блокадою  $\beta$ -адренергічних рецепторів серця. Як антиангінальний препарат аміодарон не отримав широкого застосування, оскільки його переносимість при тривалому прийомі була гіршою, ніж  $\beta$ -адреноблокаторів та антагоністів кальцію. Наприкінці 60-х років ХХ ст. в експериментах на тваринах був виявлений його антиаритмічний ефект. На сьогодні він є одним із найпоширеніших антиаритмічних препаратів (ААП), який з успіхом використовується для лікування як шлуночкових, так і надшлуночкових порушень ритму [33].

Два атоми йоду, що містяться в молекулі аміодарону, похідне бензофурану, є суттєвими для його антиаритмічних властивостей. Абсорбція надзвичайно повільна, а біодоступність також низька і мінлива, препарат повністю зв'язується з білками плазми і має великий обсяг розподілу, потім він піддається інтенсивному метаболізму в печінці, де перетворюється, головним чином, у дизетиламідарон. Кліренс низький з розрахунковим періодом напіввиведення 30–180 днів, через його метаболіт, який викликає накопичення препарату в периферичних тканинах, які діють як резервуари через їх спорідненість до інтралізосомальних фосфоліпідів. Завдяки високій ліпофільності аміодарону та його метаболіта, ці вкраплення були виявлені в легенях, печінці, серці, шкірі, жировій тканині, епітелії рогівки ока і периферичних нервах, що пояснює його токсичні ефекти на багато органів і пропорційне співвідношення між токсичністю, тривалістю використання і кумулятивною дозою. Концентрація аміодарону в міокарді в 10–50 разів вища, ніж у плазмі крові [13].

Стандартна разова доза 200 мг препарату вивільняє 75 мг органічного йоду. Важливо підкреслити, що нормальна добова потреба йоду становить від 0,2 до 0,8 мг, що більш ніж у сто разів менше, ніж аміодарону.

При тривалій пероральній терапії побічні ефекти спостерігаються набагато частіше, ніж при лікуванні іншими ААП. При використанні низьких доз (не більше 200 мг/добу) загальна частота побічних ефектів варіює від 17 до 52 %. У 1–15 % випадків аміодарон доводиться відміняти через побічні ефекти, які важко переносяться пацієнтом [24, 33].

Слід мати на увазі, що аритмогенні побічні ефекти, зокрема шлуночкова тахікардія типу *torsade de pointes*, при лікуванні аміодароном у низьких дозах трапляється вкрай рідко, причому набагато рідше, ніж при лікуванні хінідином, прокаїнамідом, пропafenоном, соталолом. Підраховано, що поширеність його побічних ефектів становить 15 % у перший рік і 50 % у випадку тривалого застосування. Крім того, 20 % пацієнтів потребують припинення терапії внаслідок таких

ефектів, як ураження печінки, проблеми з функцією щитоподібної залози (ЩЗ) та легеневе ураження, які описані до 1 % на рік лікування, з кумулятивним пошкодженням від 5 до 10 % [5, 10]. Разом з тим, частота розвитку деяких побічних ефектів, таких як фотодерматоз та кератопатія, не залежить від дози препарату.

Найчастіші побічні ефекти аміодарону наведено в таблиці [38].

## Легеневі ускладнення

Аміодарон-індукована легенева токсичність є одним із найбільш серйозних побічних ефектів застосування [1, 16]. Ураження легень при його використанні має кілька назв: аміодаронова легеня, аміодаронова пневмопатія, фосфоліпідоз легень, інтерстиційний фіброзувальний альвеоліт. Остання назва патогенетично виправдана, оскільки механізм ураження легень зумовлений ушкоджувальною дією аміодарону на лізосоми клітин легень, наслідком якої є порушення в альвеолярних макрофагах катаболізму фосфоліпідів, які починають відкладатися у вигляді пластинчастих тілець в альвеолярних просторах, що призводить до сповільнення дифузії газів через альвеолярну мембрану [4]. Захворюваність становить приблизно 5 % при дозах 400 мг або більше щодня. Цікаво, що дослідження AFFIRM, в якому вивчали контроль ритму при фібриляції передсердь (ФП), виявило підвищену частоту легеневої токсичності в пацієнтів з раніше наявною легеневою хворобою, однак смертність від легневих причин і загальна смертність не були вищими в цих пацієнтів без попереднього захворювання легень [33].

Уперше термін «аміодаронова легеня» запропонували R. Dusman та співавтори в 1990 р. [11]. Були також описані клінічні ознаки цієї патології:

1. Поява відсутніх до цього задишки, малопродуктивного кашлю, плеврального болю тощо.
2. Поява дифузних інтерстиційних та/або паренхіматозних змін у легенях при рентгенографії органів грудної клітки.
3. Зниження дифузійної здатності легень для СО на 20 % і більше в порівнянні з вихідним рівнем.
4. Патологічні вкраплення в тканині легень радіоізоотопу Ga-67.
5. Морфологічні зміни, виявлені при гістологічному вивченні біоптатів легеневої тканини, у вигляді «неспецифічного» альвеоліту.
6. Зворотний розвиток клініко-рентгенологічних проявів ураження легень після від-

Таблиця

**Найпоширеніші побічні ефекти аміодарону, діагностичні стратегії та рекомендовані заходи**

Побічні ефекти	Частота виявлення	Рекомендований моніторинг	Специфічні вказівки
Ппульмонологічні	< 3 %	Визначення функції зовнішнього дихання – початково і у випадку виникнення симптоматики. Рентгенографія органів грудної клітки – початково і щорічно у подальшому	Негайно припинити прийом аміодарону за підозри на побічні ефекти з боку легень
Гепатологічні	15 %	Визначення активності АСТ та АЛТ – початково і кожні 6 міс у подальшому	Не призначати пацієнтам з тяжким ураженням печінки
Ендокринологічні Гіпертиреоз Гіпотиреоз	3 % 20 %	Тестування функціонального стану ЩЗ – початково і 2–3 рази на рік у подальшому	Не призначати за наявності неактивного вузла ЩЗ. У пацієнтів з автоімунним тиреоїдитом побічні ефекти трапляються частіше
Дерматологічні	25–75 %	Рутинні обстеження	Рекомендовано застосовувати сонцезахисні засоби з високим ступенем захисту
Неврологічні	3–30 %	Рутинні обстеження	Розглянути питання щодо зменшення дози
Офтальмологічні Відкладення депозитів у рогівці Неврит зорового нерва	100 % < 1 %	Початкове офтальмологічне обстеження за наявності фонової патології; у подальшому – за потребою	Уникати призначення пацієнтам з фоновим невритом зорового нерва

АСТ – аспаратамінотрансфераза; АЛТ – аланінамінотрансфераза.

міни або зменшення дози аміодарону і призначення глюкокортикостероїдів.

7. Заперечення застійної серцевої недостатності з розвитком інтерстиційного набряку легень, ураження легень при дифузних захворюваннях сполучної тканини, інфекційних захворювань, метастатичного ураження, тромбоемболії дрібних гілок легеневої артерії.

Хронічна форма «аміодаронової легені» розвивається в період від кількох тижнів до кількох років. Описано кілька форм ураження легень: гострий респіраторний дистрес-синдром, облітерувальний бронхіоліт з пневмонією, поодинокі інфільтрати, проте найхарактернішим є розвиток інтерстиційного фіброзу легень або запальний процес у легенях з наступним розвитком пневмосклерозу.

У клінічній картині інтерстиційного пневмоніту переважають задишка, сухий кашель, зниження маси тіла, слабкість, помірна лихоманка, рідше – малоінтенсивний больовий синдром, зумовлений ураженням плеври. Спостерігається лейкоцитоз, підвищення рівня лактатдегідрогенази. При аналізі рідини бронхоальвеолярного лаважу відзначаються нейтрофіліоз, CD8 Т-лімфоцитоз,

можлива поява «пінистих» макрофагів. Ці симптоми неспецифічні й часто розцінюються як симптоми, пов'язані із серцевою недостатністю, що перешкоджає істинному розпізнаванню проблеми і збільшує ризик летального наслідку [25, 40].

Рентгенологічно виявляється посилення легеневого малюнку, симптом «матового скла». На комп'ютерній томограмі можуть спостерігатися також сегментарні, білатеральні легеневі інфільтрати, інтерстиційна інфільтрація, яка потребує іноді диференціальної діагностики з пневмоніями, ателектазами, пухлинами.

Часто виникають зміни вентиляційної функції легень за змішаним типом.

Ризик токсичного ураження вищий у перші роки лікування і частіше при прийомі високих доз аміодарону (більше 400 мг на добу), проте можливий і при низьких дозах, причому що триваліша асимптоматична фаза, то кращий прогноз. Незважаючи на це, описані випадки гострого респіраторного дистрес-синдрому як після 48 год, так і після 45 міс лікування аміодароном [37, 39].

При своєчасному зверненні до лікаря зміни зворотні в 60 % пацієнтів з підгострим перебігом аміодарон-індукованої легеневої токсичності. Якщо такий діагноз встановлюється, то прийом

аміодарону повинен бути призупинений з подальшою заміною на інший ААП. Потрібно враховувати, що його токсичний ефект неможливо зупинити одразу. При виникненні життєвонебезпечних аритмій прийом препарату призупиняється на кілька днів, у подальшому прийом може бути відновлений, але в нижчому ефективному дозуванні.

Необхідне проведення ранньої глюкокортикостероїдної терапії, яка забезпечує імуносупресивний, антипроліферативний та протизапальний ефекти, що допомагають ліквідувати прояви токсичності легень у 60 % пацієнтів. У зв'язку з ризиком рецидиву глюкокортикостероїдна терапія повинна проводитися як мінімум протягом 6 міс [43].

Нами описаний клінічний випадок тяжкого перебігу ураження легень, що було обумовлено дев'ятирічним прийомом аміодарону [2]. Препарат, що був призначений з приводу ектопічної передсердної екстрасистоїї, викликав інтерстиційний фіброзувальний альвеоліт, що був ускладнений дихальною недостатністю. Лікування протягом 6 міс глюкокортикостероїдами поліпшило клінічний стан пацієнта, але ненадовго. Через пів року стан погіршився і хворому був призначений постійний прийом гормональної терапії.

### Вплив на щитоподібну залозу

Тривалий прийом аміодарону може призводити до розвитку асоційованих дисфункцій ЩЗ, включаючи гіпо- і гіпертиреоз [21]. Тиреоїдні гормони чинять багатогранний вплив на серцево-судинну систему як шляхом прямого зв'язування з рецепторами кардіоміоцитів, так і опосередковано через активацію симпатичної нервової системи. Тиреотоксикоз на тлі прийому препарату часто спостерігається в ділянках з недостатнім надходженням йоду, тоді як гіпотиреоз найбільш поширений у ділянках з достатнім вмістом йоду.

При гіпертиреозі відбувається прискорення фази спонтанної діастолічної деполяризації, потенціалу дії клітин синусового вузла, нерівномірне укорочення рефрактерних періодів передсердних міозитів зумовлює виникнення електричної гетерогенності міокарда передсердь. Спостерігається також укорочення рефрактерного періоду атріо-вентрикулярного вузла, підвищення чутливості серця до адренергічних стимуляцій. Усе це може призводити до виникнення надшлуночкових аритмій, насамперед ФП, а також шлуночкових порушень ритму серця, особливо у хворих з органічним ураженням міокарда.

Електрофізіологічні зміни при гіпотиреозі супроводжуються подовженням потенціалу дії кардіоміоцита. Внаслідок цього відбувається зростання рефрактерності міокарда передсердь та шлу-

ночків, структур провідної системи серця. Подовження рефрактерних періодів може призводити до підвищення ризику виникнення ФП та шлуночкових порушень ритму.

Аміодарон володіє здатністю гальмувати синтез тироксину в ЩЗ, а також перетворення тироксину ( $T_4$ ) у трийодтиронін ( $T_3$ ). Останнє зумовлено його структурною схожістю з  $T_4$  і значним вмістом йоду в молекулі препарату. Препарат знижує активність 5' дейодинази I типу в периферичних тканинах, особливо в печінці, зменшує конверсію  $T_4$  в  $T_3$ , викликає зменшення рівня сироваткового  $T_3$  і підвищення реверсійного  $T_3$ , що часто поєднується з підвищенням рівня загального та вільного  $T_4$  у зв'язку зі зменшенням кліренсу останніх. Пригнічення активності 5' дейодинази може зберігатися протягом кількох місяців після відміни препарату. Крім того, аміодарон знижує проникнення тиреоїдних гормонів у клітини периферичних тканин. У кінцевому результаті обидва механізми сприяють розвитку еутиреоїдної гіпертироксинемії, яка супроводжується підвищенням рівня загального і вільного  $T_4$ , реверсійного  $T_3$ , нормальним або субнормальним  $T_3$ , яку мають практично 1/3 пацієнтів, що приймають препарат. Ці порушення не потребують корекції, а діагноз аміодарон-індукованого тиреотоксикозу не повинен виставлятися лише за наявності підвищеного рівня  $T_4$ . Прийом препарату може призвести до зміни концентрації тиреотропних гормонів у плазмі крові. Підвищення концентрації тиреостимулювальних гормонів у клінічно еутиреоїдних пацієнтів залежить як від дози, так і від тривалості прийому препарату. Так, при щоденному прийомі 200–400 мг аміодарону, рівень ТТГ зазвичай міститься в межах норми. При вищій дозі препарату збільшення концентрації тиреотропних гормонів у плазмі крові може спостерігатися в перші місяці прийому, з подальшим поверненням до норми.

Крім вищеописаних ефектів, аміодарон і його метаболіт дизетиламіодарон чинять цитотоксичну дію на ЩЗ. Про це свідчать порушення нормальної архітекtonіки тиреоїдної тканини, некроз і апоптоз, наявність вкраплень, відкладень ліпофусцину.

За даними проведеного раніше дослідження, при прийомі аміодарону протягом 1 року в пацієнтів зі злоякісними шлуночковими аритміями та аміодарон-індукованою дисфункцією ЩЗ частіше розвивався гіпотиреоз (19,2 %). Слід відзначити, що найбільше випадків виникає в перші 3 міс прийому препарату. Компенсація гіпотиреозу була досягнута у строки від 2 до 9 міс лікування (в середньому  $(6,2 \pm 2,2)$  міс). Частота розвитку тиреотоксикозу досягла 5,8 %, причому перші випадки гіперфункції ЩЗ були виявлені через пів року. Розвиток тиреотоксикозу супро-

воджується втратою антиаритмічного ефекту препарату. Аміодарон-індукований тиреотоксикоз є тяжчим станом і потребує раннього початку медикаментозної терапії. Необхідно пам'ятати, що лікування L-тироксинам повинно призначатися з обережністю, оскільки тиреоїдні гормони підвищують потребу міокарда в кисні, що, своєю чергою, може призводити до погіршення стану пацієнтів і рецидивів аритмії. В особливо тяжких випадках необхідне призначення преднізолону. У деяких пацієнтів при неефективності медикаментозного лікування необхідне проведення субтотальної резекції ЩЗ [9]. Автори вважають, що відновлення порушень ритму серця у хворих з аміодарон-асоційованим тиреотоксикозом не пов'язано з втратою його прямої електрофізіологічної активності чи зміною його фармакокінетики, а опосередковано токсичним впливом надлишкової кількості тиреоїдних гормонів на міокард, що призводить до «вислизування» антиаритмічного ефекту.

На думку низки зарубіжних дослідників, розвиток аміодарон-індукованих дисфункцій ЩЗ є приводом до відміни препарату [34].

### Дерматологічні вияви

Серед різних побічних ефектів аміодарону слід відзначити його вплив на шкірні покриви [6]. Побічні дії на шкіру можуть виявлятися найчастіше фототоксичними шкірними реакціями, синювато-сірим забарвленням відкритих частин тіла, рідше – іншою патологією. При побічній дії аміодарону на шкіру в період насичення у 2,1 % хворих спостерігається дрібна, червона висипка, яка має властивість зникати. Фототоксична шкірна реакція виникає частіше у весняно-літній період його прийому, у світловолосих хворих і частіше в жінок. У більшості випадків вияви шкірної реакції виражені нерізка. Вона виявлялася в появі під дією сонячного світла шкірної еритеми, яка безслідно проходила через 24–48 год. У незначній кількості хворих фототоксична реакція буває різко підсилена, виявлялася навіть після короткочасної дії ультрафіолетових променів (через 2, 10, 30 хв) на відкриті сонцю місця шкіри. З'являються різко виражені еритеми, що супроводжуються набряком, відчуттям болю, свербіжжю, печіння, відчуття дискомфорту при контакті з теплою водою. Усі ці шкірні зміни проходять безслідно через 2–7 днів. Тільки у 6 % хворих з фоточутливістю через кілька років тривалого прийому аміодарону з'являлося нерізке, проте постійне почервоніння шкіри відкритих частин тіла. Шкіра ставала в них чутливішою до вітру, холоду, частіше лущилася, була більш сухою. У деяких хворих

шкіра під дією сонця набувала вираженішого, ніж завжди, кольору загару. Зв'язку величини дози аміодарону з появою фототоксичності не встановлено. На її ступінь вираження не впливало і зменшення дози препарату. В літературі також описані поодинокі випадки забарвлення шкіри в синювато-сірий колір на тлі тривалого прийому аміодарону у великих дозах. Регрес цієї пігментації після відміни препарату зазвичай відбувається дуже повільно [6].

Наводимо результати спостереження за пацієнтами з тривалим (більше року) прийомом ААП. На фото можна відзначити, що через рік після відміни аміодарону в обох хворих суттєво зменшилися алергійні вияви: відчуття болю, свербіжжю, печіння, – проте зберігалася пігментація обличчя (рис. 1, див. на стор. 39).

Пацієнт 1 приймав аміодарон з приводу шлуночкової екстрасистолії впродовж 5 років. Упродовж останнього року у хворого з'явилися пароксизми ФП. Частота їх виникнення швидко прогресувала, з подальшим установам постійної форми. При цьому кількість шлуночкових аритмій суттєво зменшилася. З одного боку, подальший прийом аміодарону був уже недоцільним, з другого – почали реєструватися шкірні побічні ефекти препарату, що погано толерувалися пацієнтом (див. рис. 1А, див. на стор. 39).

Пацієнт 2 приймав аміодарон упродовж 1 року з метою профілактики пароксизмів ФП. При зверненні до нашої клініки препарат був неефективний, оскільки аритмія у своїй основі мала вагусний механізм запуску (див. рис. 1Б, див. на стор. 39). Пароксизми виникали з частотою до кількох разів на тиждень, були нормосистолічними і задовільно толерувалися пацієнтом. На момент звернення до нашої клініки реєструвалися шкірні побічні ефекти препарату. Було прийнято рішення не відновлювати синусовий ритм і зберегти постійну форму ФП. Пацієнт повторно звернувся в клініку через рік, при цьому досить неочікувано був зафіксований синусовий ритм. Таким чином, почастішання раніше зареєстрованих пароксизмів було розцінено як проаритмогенна дія аміодарону, що можна пояснити фармакологічними властивостями препарату, а саме наявністю  $\beta$ -адреноблокувального ефекту. Як відомо, лікування вагусних аритмій ААП з  $\beta$ -адреноблокувальною дією є недоцільним, оскільки існує висока ймовірність прямих проаритмогенних ефектів [44].

### Офтальмологічні вияви

Найпоширенішим ускладненням на тлі прийому ААП є аміодаронова кератопатія та оптична нейропатія. У пацієнтів з'являються скарги на зни-

ження гостроти зору та відчуття стороннього тіла в обох очах. Біомікроскопічно: епітелій рогівки інтактний, флюоресцеїном не забарвлюється. Під епітелієм, у параоптичній зоні, знаходять множинні гіллясті лінії шириною 0,1–0,2 мм, сіро-білого кольору, довжиною 2–6 мм, що виходять з однієї зони, розміщеної між середньою і нижньою третиною рогівки (симптом «котячих вусиків»), і нагадують лінії Стелі – Гудзона (уперше описані в 1911 р. Stahli і Godson), що зменшуються за інтенсивністю в напрямку лімба. Офтальмологи пов'язують появу субепітеліальних депозитів при аміодароновій дистрофії рогівки, насамперед, з накопиченням нерозчинних полярних ліпідів, які утворюються при зв'язуванні молекул аміодарону з іонами водню в лізосомах. На їхню думку, певну роль у появі рогівкових депозитів можуть відігравати і субепітеліальні відкладення гранул ліпофусцину, і тоді утворені нитки можуть мати жовтуватий відтінок. Кристалик та скловидне тіло прозорі. Після відміни аміодарону через 2–3 тижні в пацієнтів зникають суб'єктивні скарги і спостерігається зворотний розвиток рогівкових змін з повним відновленням прозорості рогівки і гостроти зору на обох очах, але набряк диска зорового нерва може зберігатися протягом кількох місяців після припинення прийому препарату. Рекомендовано регулярний офтальмологічний скринінг пацієнтів, що приймають аміодарон [3, 29].

Наводимо клінічний випадок приймання пацієнтом ААП упродовж 3 років з приводу частих пароксизмів ФП. Препарат виявився неефективним, оскільки не вплинув на частоту виникнення пароксизмів. Напади виникали через день у стані спокою і припинялися при збільшенні частоти синусового ритму, тобто мали вагусний механізм запуску. Оскільки професійна діяльність пацієнта була пов'язана зі щоденними фізичними навантаженнями, останні толерувалися ним добре, у зв'язку з чим прийом аміодарону був скасований. З огляду на добре толерування аритмії, хворий відмовився від лікування. Нам вдалося лише обстежити пацієнта в офтальмолога. Виявлено аміодарон-індуковану кератопатію, проте порушення зору не зафіксовано (*рис. 2, див. на стор. 39*). Вочевидь, терміни регресу кератопатії мали би велике практичне значення для клініцистів, проте пацієнт відмовився від повторного офтальмологічного огляду.

### Неврологічні ускладнення

Порушення з боку центральної нервової системи виникають унаслідок демієлінізувальної периферичної нейротоксичності з клінічними проявами дисфункції стовбура головного мозку,

базальних гангліїв або їх з'єднань. Побічні ефекти можуть розвинутиися через кілька місяців лікування, але іноді – через кілька років [30]. Ураження з боку екстрапірамідної системи супроводжуються безсонням, нічними жахами та тремором. Проявом нейротоксичності аміодарону є сенсорна, моторна або змішана периферична нейропатія та міопатія, мозочкова атаксія, доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія та головний біль. Ці побічні явища зазвичай оборотні після відміни препарату. Проте одужання може бути неповним, дуже повільним та спостерігатися лише через кілька місяців [30].

М'язова слабкість, тремор спокою або грубий постурально-кінетичний тремор є найчастішими знахідками та виникають з початком прийому аміодарону, але нерідко стають помітними лише через кілька тижнів лікування. Після відміни препарату або зменшення його дози тремор зазвичай зменшується або проходить. Як правило, аміодарон-індукована нейротоксичність має підступний початок та перебіг, тому будь-які неврологічні симптоми слід диференціювати з іншими захворюваннями та консультуватися з неврологом.

У клінічній практиці часто неврологічні розлади у вигляді тремору виникають у пацієнтів похилого віку, навіть на тлі нетривалого прийому аміодарону протягом кількох тижнів. Клінічні вияви, які спричиняють виражений дискомфорт для хворого, змушують лікаря відмовитися від подальшого використання препарату.

### Психіатричні побічні ефекти

Повідомлялося лише про деякі випадки змін психічного статусу, пов'язаних із терапією аміодароном [29]. До цих випадків належали кататонічна депресія, галюцинації та делірії. Хоча поширеність цього розладу вкрай низька, варто відзначити залежність від часу між початком терапії та початком психічних симптомів. Повідомляється про випадок, коли симптоми з'явилися після чотирьох днів терапії аміодароном, зменшилися після припинення прийому та з'явилися знову після чотирьох днів повторного прийому. Впливом аміодарону на функціонування ШЗ можна пояснити мінливість настрою, виявлену в різних пацієнтів. Однак кількох випадків кататонічної депресії, спричиненої аміодароном, недостатньо для обґрунтування цієї теорії.

У реальній клінічній практиці лікарі часто не акцентують увагу на появі нових неврологічних симптомів, таких як занепокоєння, подразливість, безсоння. Пацієнти, своєю чергою, інтуїтивно зупиняють прийом препарату, оскільки нові симптоми превалюють над клінічними проявами аритмії.

## Гастроентерологічні ускладнення

Побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту розвиваються, як правило, при використанні навантажувальних доз препарату і виявляються нудотою, блюванням, зниженням апетиту, притупленням чи втратою смакових відчуттів, відчуттям тяжкості в епігастрії, особливо на початку лікування [14]. При зниженні дози ці явища переважно зникають. Токсичне ураження печінки зазвичай розвивається більш ніж через рік після початку лікування, але може спостерігатися і протягом першого місяця [19, 36].

Накопичуючись у мітохондріях гепатоцитів, аміодарон пригнічує метаболізм жирних кислот і викликає стеатоз печінки (теорія першого поштовху), порушує перенесення електронів у дихальному ланцюгу, що сприяє виробленню супероксидантів, які ініціюють каскад оксидативного стресу, який призводить до пошкодження печінки і розвитку стеатогепатиту (теорія другого поштовху). Цей препарат значно підвищує продукцію мітохондріями активних форм кисню і в 5–10 разів інтенсифікує активність оксидативного стресу. Активні форми кисню викликають перекисне окиснення ліпідів, вивільнення продуктів перекисного окиснення ліпідів, пошкодження мембрани гепатоцитів та інших клітин печінки. У подальшому активні форми кисню і продукти перекисного окиснення ліпідів пошкоджують дихальний ланцюг і мітохондріальний геном, виникає енергетичний дисбаланс, що призводить до апоптозу та некрозу. Активні форми кисню також стимулюють зірчасті клітини, що в результаті призводить до фіброзу. При мікроскопічному дослідженні встановлено появу великокраплинного ожиріння гепатоцитів. Спостерігається набухання гепатоцитів, відкладання в їх цитоплазмі тілець Мелорі, інфільтрація лімфоцитами й нейтрофілами тканини з розвитком перицелюлярного фіброзу [22].

Крім того, аміодарон накопичується в лізосомах, де формуються комплексні з'єднання з фосfolіпідами і пригнічується дія лізосомальних ферментів. Повідомляється, що підвищення вмісту ферментів у сироватці спостерігається у 15–50 % пацієнтів, які приймають тривалу терапію, але при менших дозах (200–300 мг на добу) підвищення вмісту аспаратамінотрансферази менш поширене [22]. Припинити терапію препаратом варто, якщо рівні печінкових проб перевищують удвічі верхню межу норми. Спектр клінічних проявів великий – від ізольованого безсимптомного підвищення активності трансаміназ до фульмінантного гепатиту з летальним наслідком [5]. Гепатотоксична дія зазвичай виявляється підвищенням активності трансаміназ і рідко жовтяницею, тому пацієнтам, які приймають аміодарон, рекомендується визна-

чати рівні аланінамінотрансферази та аспаратамінотрансферази на початковому лікуванні, а потім кожні 6 місяців. У випадку безсимптомного перебігу ураження печінки виявляють лише при плановому біохімічному дослідженні крові. Гепатомегалія виявляється не завжди. Можливий розвиток безсимптомного холестазу. Враховуючи, що аміодарон має великий період напіввиведення, то підвищений рівень його в крові після припинення прийому може зберігатися протягом багатьох місяців. Аміодарон і його основний метаболіт N-диетил-аміодарон можуть виявлятися в тканинах печінки протягом кількох місяців після припинення лікування. Ймовірність розвитку і тяжкості побічних ефектів залежить від концентрації препарату в сироватці крові. Гістологічні зміни нагадують гострий алкогольний гепатит з фіброзом, а інколи з вираженою проліферацією дрібних жовчних протоків. При електронній мікроскопії виявляють ламелярні тілця лізосом, які навантажені фосfolіпідами і містять мієлінові фігури. Вони виявляються не завжди і свідчать лише про контакт з препаратом, а не про інтоксикацію.

Важливо, що механізм пошкодження в гострій ситуації після внутрішньовенного введення аміодарону відрізняється від тривалого перорального прийому препарату, і пацієнти з гострою печінковою недостатністю після внутрішньовенних вливань препарату зазвичай можуть переносити пероральну терапію без ускладнень [20, 32]. Однак повторне внутрішньовенне введення аміодарону зазвичай супроводжується повторною появою гострого ураження печінки [18, 27].

У літературі зареєстровані випадки аміодарон-індукованого гострого панкреатиту [12, 26]. Хоча точний механізм залишається незрозумілим, було висунуто теоретичне припущення про те, що процес пов'язаний з імуносупресією, прямою клітинною цитотоксичністю, зруженням протоки підшлункової залози або артеріальним тромбозом. Однак незалежно від механізму чи етіології гострого процесу, лікування панкреатиту залишається стандартним, найважливішим аспектом лікування якого є відміна прийому аміодарону [35]. Після припинення терапії симптоми зазвичай зникають протягом 7–10 днів і не повторюються без повторного прийому препарату.

## Епідидиміт, індукований аміодароном

Епідидиміт, спричинений аміодароном, – хронічний стан, який зазвичай проявляється двосторонньо, без лихоманки або лейкоцитозу. У цих пацієнтів виявлена дискретна кількість метаболітів препарату, які локально накопичуються. Гістологічне дослідження виявляє вогнищевий епідидимальний фіброз та інфільтрацію лімфоци-

тів. Застосування медикаментозної терапії та зареєстровані урологічні симптоми тривають від 4 до 71 міс. Ці симптоми можуть зникнути після припинення прийому аміодарону протягом від 10 днів до 3 міс. У крайньому випадку в пацієнтів, які не реагують на знеболювальні препарати та не в змозі припинити прийом ліків, може бути розглянута епідидимектомія [31].

### Гематологічні побічні ефекти

Панцитопенія, гемолітична анемія та апластична анемія є рідкісними гематологічними побічними ефектами, які зареєстровані в пацієнтів, що приймають аміодарон. У літературі зафіксовано 10 випадків гранульоми кісткового мозку [24]. У пацієнтів, які страждали на тяжку тромбоземію, парапротеїнемію, анемію або панцитопенію, була виконана біопсія кісткового мозку, яка виявила нормоцелюлярний мазок з великою кількістю неактивних гранулом, негативних для кислотно-швидких бактерій та грибів. Тому лікарі повинні з обережністю використовувати аміодарон у пацієнтів з цитопенією.

### Синдром порушення секреції антидіуретичного гормону

Представлений синдром є рідкісним, але серйозним побічним ефектом лікування аміодароном, щодо якого лікарі повинні бути обізнані, особливо після навантажувальної дози. Він може виникнути протягом початкового періоду лікування і може зникати при зменшенні дози без відміни препарату. Механізм цієї побічної реакції на лікарський засіб, ймовірно, пов'язаний із впливом аміодарону на нирковому або мозковому рівні. Існує чіткий часовий і дозозалежний зв'язок між гіпонатріємією та прийомом аміодарону, тому моніторинг електролітів у сироватці є обов'язковим під час лікування і після нього. При виникненні виявів синдрому дозу аміодарону необхідно зменшити або відмінити, щоб привести рівень натрію в норму. Визначити точну причину гіпонатріємії часто важко. Більшість препаратів, що викликають такі порушення, діють шляхом сенсibiliзації нирок та/або стимулюванням вивільнення антидіуретичного гормону. Чи діє аміодарон за одним із цих механізмів, невідомо. Гіпонатріємія швидко зникає протягом 3–5 днів після відміни аміодарону, що є дивним через тривалий період напіввиведення аміодарону [31].

### Застосування аміодарону у хворих на COVID-19

На теперішній час, у зв'язку з високою контагіозністю SARS-CoV-2, світом швидко поширюється пан-

демія COVID-19. Хоча хвороба здебільшого характеризується симптомами з боку дихальних шляхів, нерідко реєструють серцево-судинні захворювання та їхні ускладнення. Часто виникають аритмії, причому ФП є найпоширенішою формою. Клінічна картина аритмії різноманітна, проте основні причини та точні механізми виникнення ФП лишаються здебільшого невідомими в багатьох пацієнтів. Таким хворим необхідно посилене лікування основної гіпоксемії, запалення та інших зворотних тригерів (тобто гіпокаліємії, гіпомагніємії, ацидозу) [28].

У тяжких пацієнтів з ФП і нестабільною гемодинамікою аміодарон є ААП вибору. Примітно, що внутрішньовенне введення препарату може викликати гостру легеневу токсичність і тяжку гіпотензію, тому його необхідно застосовувати з обережністю.

У пацієнтів з ФП без гемодинамічної нестабільності, які отримують протівірусну терапію, бажано припинити прийом ААП та розпочати терапію контролю частоти серцевих скорочень за допомогою  $\beta$ -адреноблокаторів (або недигідропіридинових блокаторів кальцієвих каналів).

Під час зараження COVID-19 існує ймовірність виникнення різноманітних ускладнень на тлі запалення міокарда та/або дисбалансу електролітів (гіпокаліємія, гіпомагніємія та/або гіпокальціємія), що може підвищуватися при одночасному застосуванні препаратів, які подовжують QT (наприклад, гідроксихлорохін, азитроміцин, лопінавір/ритонавір). Тому перед початком лікування слід розглянути взаємодію між лікарськими засобами, включаючи протівірусні та антиаритмічні препарати, а кілька вебсторінок (наприклад, <https://www.crediblemeds.org>; [www.covid19-druginteractions.org](http://www.covid19-druginteractions.org)) надають з цього приводу корисну інформацію.

### Висновки

Слід відзначити, що більш ніж за напівстолітню історію застосування аміодарону показання до його застосування суттєво звузилися через його високу токсичність.

Сьогодні препарат не застосовується для лікування екстрасistolічної аритмії. Рідко використовується з профілактичною метою при надшлуночкових тахікардіях (зокрема при синдромах преекзитації), у зв'язку з високою ефективністю катетерного лікування [17]. Через великий спектр кардіальних і екстракардіальних побічних ефектів аміодарон є препаратом резерву для лікування хворих з ФП. Недоцільне тривале використання аміодарону для профілактики пароксизмів аритмії у хворих з хронічними обструктивними захворюваннями легень.

Також аміодарон є протипоказаним за наявності значущої патології ШЗ, особливо при гіпертиреозі.



зі (у зв'язку з можливим загостренням). У пацієнтів з початковою супутньою патологією ЩЗ загальна частота тиреотоксикозу та гіпотиреозу, які виникли на тлі прийому аміодарону, була значно вищою, ніж в осіб без патології ЩЗ (відповідно 49 і 25 %). Поява рефрактерності до антиаритмічної терапії може бути ранньою ознакою маніфестації аміодарон-індукованого тиреотоксикозу [8].

З обережністю, за ретельного контролю рівня гормонів та під наглядом ендокринолога, слід призначати аміодарон пацієнтам із загрозливими для життя тахіаритміями і наявністю вузлів у ЩЗ, у зв'язку з непрогнозованими змінами тиреоїдного статусу [38]. За даними низки досліджень, в осіб, які отримують аміодарон, супутню патологію ЩЗ виявляли в 51,2 % випадків, причому більшу частину становили пацієнти з вузловим і багатовузловим зобом [7]. Слід зазначити, що в цих хворих слід уникати застосування аміодарону за доброякісного перебігу аритмій. У складних клінічних ситуаціях тактика лікування пацієнта повинна бути індивідуалізованою і погоджуватися спільно кардіологом та ендокринологом.

Водночас аміодарон рекомендовано призначати пацієнтам з патологією ЩЗ для первинної або вторинної профілактики фатальних шлуночкових тахіаритмій на тлі замісної гормональної терапії [15].

Існують дані про можливий непоганий антиаритмічний ефект препарату у хворих з гіпотиреозом. У той же час, нами не виявлено високої ефективності в профілактиці пароксизмів ФП, що обумовлено домінуючим впливом гормональної дисфункції безпосередньо на міокард. Крім того, гіпотиреоз викликає схильність до зниження частоти скорочень серця і брадикардії [23, 31]. Однак аміодарон можна використовувати для купірування пароксизмів ФП і тріпотіння передсердь у хворих з гіпотиреозом, оскільки короткий період прийому препарату істотно не впливає на глобальне функціонування ЩЗ.

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: концепція і проєкт дослідження – Ю.З., огляд літератури, написання статті – Т.М., О.С., Н.Л., О.Я.*

## Література

1. Більченко О.С., Красовська К.О., Веремеєнко О.В. та ін. Лікарсько-індуковані інтерстиціальні ураження легень // Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна.– 2019.– Т. 31, № 31.– С. 121–129. doi: 10.26565/2075-5457-2018-31-12.
2. Зінченко Ю.В., Страфун О.В., Кубан Г.В. Небезпечні побічні ефекти аміодарону: «аміодаронова легеня» // Укр. кардіол. журн.– 2014.– № 6.– С. 85–91.
3. Астахов С.Ю., Ткаченко Н.В., Папанян С.С. Кордаронова кератопатія і болєзнь Фабри: Дифференціальна діагностика, лечение // Офтальмологические ведомости.– 2015.– Т. 8, № 2.– С. 71–78. doi: 10.17816/OV2015271-78.
4. Барламов П.Н., Мокрушина Ю.С., Щекотов В.В. Пневмопатія, индуцированная приемом амиодарона // Клиническая медицина.– 2013.– Т. 91, № 8.– С. 64–66.
5. Ивашкин В.Т., Жаркова М.С., Маевская М.В., Лапшин А.В. Случай тяжелого лекарственного гепатита, индуцированного длительным приемом кордарона // Рос. мед. вестн.– 2009.– Т. 14, № 2.– С. 78–83.
6. Олисова О.Ю. Фоточувствительные дерматозы: лечение и профилактика // Лечащий врач.– 2006.– № 5.– С. 59–62.

7. Свириденко Н.Ю. Функциональная автономия при эндемическом зобе // Проблемы эндокринологии.– 2005.– № 1.– С. 40–42. doi: 10.14341/probl200551140-41.
8. Свириденко Н.Ю., Платонова Н.М., Молашенко Н.В. и др. Эндокринные аспекты применения амиодарона в клинической практике (Алгоритм наблюдения и лечения функциональных расстройств щитовидной железы) // Рос. кардиол. журн.– 2012.– Т. 94, № 2.– С. 63–71.
9. Сердюк С.Е., Бакалов С.А., Соболева В.А. и др. Амиодарон-ассоциированная дисфункция щитовидной железы: частота развития, возможности коррекции // Кардиология.– 2004.– Т. 44, № 10.– С. 32–38.
10. Сивякова О.Н., Шманова Н.Ю., Дулеба А.П. Случай множественных побочных эффектов амиодарона // Consilium Medicum.– 2018.– Т. 20, № 5.– С. 71–74. doi: 10.26442/2075-1753.
11. Abuzaid A., Saad M., Ayan M. Amiodarone Pulmonary Toxicity after Drug: A Case Report and Review of the Literature // J. Pulmonary Respiratory Medicine.– 2015.– Vol. 6 (3).– P. 1–3. doi: 10.4172/2161-105X.1000343.
12. Alvaro A., MacLehose R., Lutsey P. et al. Association of amiodarone use with acute pancreatitis in patients with atrial fibrillation // JAMA Intern. Med.– 2015.– Vol. 175 (3).– P. 449–450. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.6927.
13. Amiodarone.– URL: <https://www.drugs.com/amiodarone.html>.
14. Amjad W., Qureshi W., Farooq A. et al. Gastrointestinal Side Effects of Antiarrhythmic Medications: A Review of Current Literature // Cureus.– 2017.– Vol. 9 (9).– P. 1646. doi: 10.7759/cureus.1646.
15. Bartalena L., Bogazzi F., Chiovato L. et al. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction // Eur Thyroid J.– 2018.– Vol. 7 (2).– P. 55–66. doi: 10.1159/000486957.
16. Benassi F., Molardi A., Righi E. et al. ECMO for pulmonary rescue in an adult with amiodarone-induced toxicity // Heart Vessels.– 2015.– Vol. 30 (3).– P. 410–415. doi: 10.1007/s00380-014-0487-6.
17. Brugada J., Katritsis D., Arbelo E. et al. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia. The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J.– 2020.– Vol. 41 (5).– P. 655–720. doi: 10.1093/eurheartj/ehz467.
18. Bucco S., Arazzi M., Giunta F. et al. Acute hepatotoxicity from intravenous amiodarone in a patient on hemodialysis // G. Ital. Nefrol.– 2016.– Vol. 33 (1).– P. gin/33.1.1.
19. Chalasani N., Bonkovsky HL., Fontana R. et al. United States Drug Induced Liver Injury Network. Features and outcomes of 899 patients with drug-induced liver injury: The DILIN Prospective Study // Gastroenterology.– 2015.– Vol. 148 (7).– P. 1340–52.e7. doi: 10.1053/j.gastro.2015.03.006.
20. Chen C., Wu C. Acute Hepatotoxicity of Intravenous Amiodarone: Case Report and Review of the Literature // Am. J. Ther.– 2016.– № 23 (1).– P. e260–263. doi: 10.1097/MJT.000000000000149.
21. Czarnywojtek A., Plazinska M., Zgorzalewicz-Stachowiak M. et al. Dysfunction of the thyroid gland during amiodarone therapy: a study of 297 cases // Ther Clin. Risk Manag.– 2016.– Vol. 2016 (12).– P. 505–513. doi: 10.2147/TCRM.S96606.
22. De Marzio D., Navarro V. Amiodarone. Hepatotoxicity of cardiovascular and antidiabetic drugs // J. Hepatology Gastrointestinal Disorders.– 2016.– Vol. 2 (1).– P. 1–3. doi: 10.4172/2475-3181.1000120.
23. Epstein A., Olshansky B., Naccarelli G. et al. Practical management guide for clinicians who treat patients with amiodarone // Am. J. Med.– 2016.– Vol. 129 (5).– P. 468–475. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.08.039.
24. Erven L., Schlij M.J. Amiodarone: an effective antiarrhythmic drug with unusual side effects // Heart.– 2010.– Vol. 96 (19).– P. 1593–1600. doi: 10.1136/hrt.2008.152652.
25. Fabiani I., Tacconi D., Grotti S. et al. Amiodarone-induced pulmonary toxicity mimicking acute pulmonary edema // J. Cardiovasc. Med.– 2011.– Vol. 12 (5).– P. 361–365. doi: 10.2459/JCM.0b013e328334a3f4.
26. Famularo G., Minisola G., Nicotra G.C., De Simone C. Acute pancreatitis caused by amiodarone // Eur. J. Emerg. Med.– 2004.– Vol. 5 (6).– P. 305–306. doi: 10.1016/j.cgh.2006.11.023.
27. Fonseca P., Dias A., Gonçalves H., Albuquerque A., Gama V. Acute hepatitis after amiodarone infusion // World. J. Clin. Cases.– 2015.– Vol. 3 (10). P. 900–903. doi: 10.12998/wjcc.v3.i10.900.
28. Gawalko M., Kapłon-Cieślicka A., Hohl M. et al. COVID-19 associated atrial fibrillation: Incidence, putative mechanisms and potential clinical implications // Int. J. Cardiol. Heart Vasc.– 2020.– Vol. 30.– P. 100631. doi: 10.1016/j.ijcha.2020.100631.
29. Gurcov R., Jerin C., Flatz W. et al. Superior canal dehiscence syndrome: diagnosis with vestibular evoked myogenic potentials and fremitus nystagmus // HNO.– 2018.– Vol. 66 (1).– P. 28. doi: 10.3389/fneur.2018.00119.
30. Gurkov R., Manzari L., Blodow A. et al. Amiodarone-associated bilateral vestibulopathy // Otorhinolaryngol.– 2018.– Vol. 275 (3).– P. 23–25. doi: 10.3389/fneur.2018.00119.
31. Hamilton D. Sr., Nandkeolyar S., Lan H. et al. Amiodarone: A Comprehensive Guide for Clinicians // Am. J. Cardiovasc. Drugs.– 2020.– Vol. 20 (6).– P. 549–558. doi: 10.1007/s40256-020-00401-5.
32. Hashmi A., Keswani N., Kim S., Graham D. Hepatic dysfunction in patients receiving intravenous amiodarone // South Med. J.– 2016.– Vol. 109 (2).– P. 6–83. doi: 10.14423 / SMJ.0000000000000413.
33. Hindricks G., Potpara T., Dagres N. et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC // Eur. Heart J.– 2021.– Vol. 42 (5).– P. 373–498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
34. Huang C., Tseng C., Chu C. et al. Adherence to guidelines in monitoring amiodarone-induced thyroid dysfunction // J. Eval. Clin. Practice.– 2017.– Vol. 12 (4).– P. 108–113. doi: 10.1371/journal.pone.0171379.
35. Lai S., Lin C., Liao K., Lin C. Amiodarone use and risk of acute pancreatitis: A population-based case-control study // Heart Rhythm.– 2015.– Vol. 12 (1).– P. 163–166. doi: 10.1016/j.hrthm.2014.08.037.
36. Lim Y., Lin C., Lin Y. et al. Antiarrhythmic agents and the risk of malignant neoplasm of liver and intrahepatic bile ducts // PloS One.– 2015.– Vol. 10 (1).– P. 960. doi: 10.1371/journal.pone.0116960.
37. Mankikian J., Favelle O., Guillon A. et al. Initial characteristics and outcome of hospitalized patients with amiodarone pulmonary toxicity // Respir. Med.– 2014.– Vol. 108 (4).– P. 638–646. doi: 10.1016/j.rmed.2014.01.014.

38. Merino J., Perez de Isla L. Treatment with amiodarone: how to avoid complications // *The e-Journal of Cardiology Practice.*– 2011.– Vol. 10 (2).– Available from: <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-10/Treatment-with-amiodarone-How-to-avoid-complications>.
39. Nacca N., Bhamidipati C., Yuhico L. et. al. Severe amiodarone induced pulmonary toxicity // *J. Thorac. Dis.*– 2012.– Vol. 4 (6).– P. 667–670. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2012.06.08.
40. Papisir S.A., Triantafyllidou C., Kolilekas L., Markoulaki D., Manali E. Amiodarone: review of pulmonary effects and toxicity // *Drug Saf.*– 2010.– Vol. 33 (7).– P. 539–558. doi: 10.2165/11532320-000000000-00000.
41. Regitz-Zagrosek V., Roos-Hesselinck J., Bauersachs J. et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy: The Task Force for the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.*– 2018.– Vol. 39 (34).– P. 3165–3241. doi: 10.1093/eurheartj/ehy340.
42. Ruehl R., Guerkov R. Amiodarone-induced gait unsteadiness is revealed to be bilateral vestibulopathy // *Eur. J. Neurol.*– 2017.– Vol. 24 (2).– P. 7–8. doi: 10.3389/fneur.2017.00444.
43. Schwaiblmair M., Berghaus T., Haeckel T. et. al. Amiodarone-induced pulmonary toxicity: An under-recognized and severe adverse effect? // *J. German. Cardiac. Society.*– 2010.– Vol. 99 (11).– P. 693–700. doi: 10.1007/s00392-010-0181-3.
44. Tisdale J., Chung M., Campbell K. et al. Drug-induced arrhythmias: a scientific statement from the American Heart Association // *Circulation.*– 2020.– Vol. 142 (15).– P. e214–e233. doi: 10.1161/CIR.0000000000000905.

### Екстракардіальні токсичні ефекти аміодарона: огляд літератури та власні спостереження

Ю.В. Зінченко<sup>1</sup>, Т.В. Михалева<sup>1</sup>, О.В. Стасишена<sup>1</sup>, Н.С. Лаврик<sup>2</sup>, А.М. Яковенко<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ГУ «Національний научний центр “Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеско” НАМН України», Київ

<sup>2</sup> Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ

<sup>3</sup> Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комиссаренко НАМН України, Київ

Аміодарон в нинішнє час є одним з найбільш поширених антиаритмічних препаратів, успішно використовуваних для лікування як шлуночкових, так і надшлуночкових порушень ритму. Во многих складних клінічних ситуаціях аміодарон є препаратом вибору. Незважаючи на свою високу ефективність і унікальну антиаритмічну активність порівняно з іншими класами антиаритмічних препаратів, аміодарон має найбільш широкий спектр побічних ефектів і ускладнень – як кардіальних, так і екстракардіальних. Аміодарон і його метаболіти відрізняються високою ліпофільністю, завдяки чому вони в великих кількостях накопчуються в печінці, легенях, шкірі, жировій тканині, роговиці ока і інших органах. Аміодарон-індукована легочна токсичність є одним з найбільш серйозних побічних ефектів застосування. Розвиток аміодарон-індукованої дисфункції щитовидної залози, печінки і інших органів, в більшості випадків, не призводить до важких наслідків, але в деяких ситуаціях виявлені побічні ефекти є причиною відмови від препарату. Ряд рандомізованих досліджень показав, що важкі побічні ефекти пов'язані переважно з застосуванням аміодарона в високих дозах, в зв'язі з чим його застосування нерідко обмежується. Примітно, що за півстолітню історію застосування аміодарона показання до його призначення суттєво зменшилися через його високу токсичність. В останні роки спостерігається тенденція до призначення низьких доз аміодарона, при регулярному контролі ефективності його дії і наявності побічних ефектів. Представлена в огляді інформація може бути корисною для раціонального застосування аміодарона в клінічній практиці. В статті також представлені власні клінічні спостереження за важкими екстракардіальними побічними ефектами аміодарона. Осложнення, наведені вище, частіше за все пов'язані з надмірним прийомом аміодарона, і їх можна уникнути або мінімізувати ретельним дотриманням мінімальної підтримуючої дози. Згідно з сучасними рекомендаціями, перед призначенням будь-якого антиаритмічного препарату необхідно ретельно зважувати не тільки очікуваний прями ефект, але і враховувати його можливі побічні ефекти і ускладнення.

**Ключові слова:** аміодарон, побічний ефект, ускладнення.

### Extracardiac toxic effects of amiodarone: literature review and own observations

Yu.V. Zinchenko<sup>1</sup>, T.V. Mikhaliyeva<sup>1</sup>, O.V. Stasyshena<sup>1</sup>, N.S. Lavryk<sup>2</sup>, O.M. Yakovenko<sup>3</sup>

<sup>1</sup> National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology» of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup> Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

<sup>3</sup> V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Amiodarone (AM) is currently one of the most widely used antiarrhythmic drugs, successfully used to treat both ventricular and supraventricular arrhythmias. AM is the drug of choice in many difficult clinical situations. Despite its high efficiency and unique antiarrhythmic activity in comparison with other classes of antiarrhythmic drugs, AM has the broadest spectrum of side effects and complications – both cardiac and extracardiac. AM and its metabolites are highly lipophilic, thus accumulating in large quantities in the liver, lungs, skin, adipose tissue, the eye cornea, as well as other organs. AM-induced pulmonary toxicity is one of the most serious AM's side effects. The development of AM-induced dysfunction of the thyroid gland, liver and other organs, in most cases, does not lead to serious consequences, but in some situations the revealed side effects are the reason for discontinuation of the drug. A number of randomized trials have emphasized that severe side effects are mainly associated with the administration of high doses of AM, and therefore its use is often limited. It is noteworthy that over the half-century history of the use of AM, indications for its administration have significantly narrowed due to its high toxicity. In recent years, there has been a tendency to prescribe low doses of AM with regular monitoring of its effectiveness and the presence of side effects. The information presented in the review can be useful for the correct use of AM in clinical practice. The article also presents our own clinical observations of severe extracardiac side effects of AM. The complications mentioned above are most often associated with excessive intake of AM, and they can be avoided or minimized by the careful adherence to the minimum maintenance dose. According to up-to-date guidelines, before prescribing any antiarrhythmic drug, it is necessary to carefully weigh not only the expected direct effect, but also take into account its possible side effects and complications.

**Key words:** amiodarone, side effect, complication.



Рис. 1. Фото хворих з аміодарон-індукованим алергійним дерматитом: А – пацієнт 1; Б – пацієнт 2.

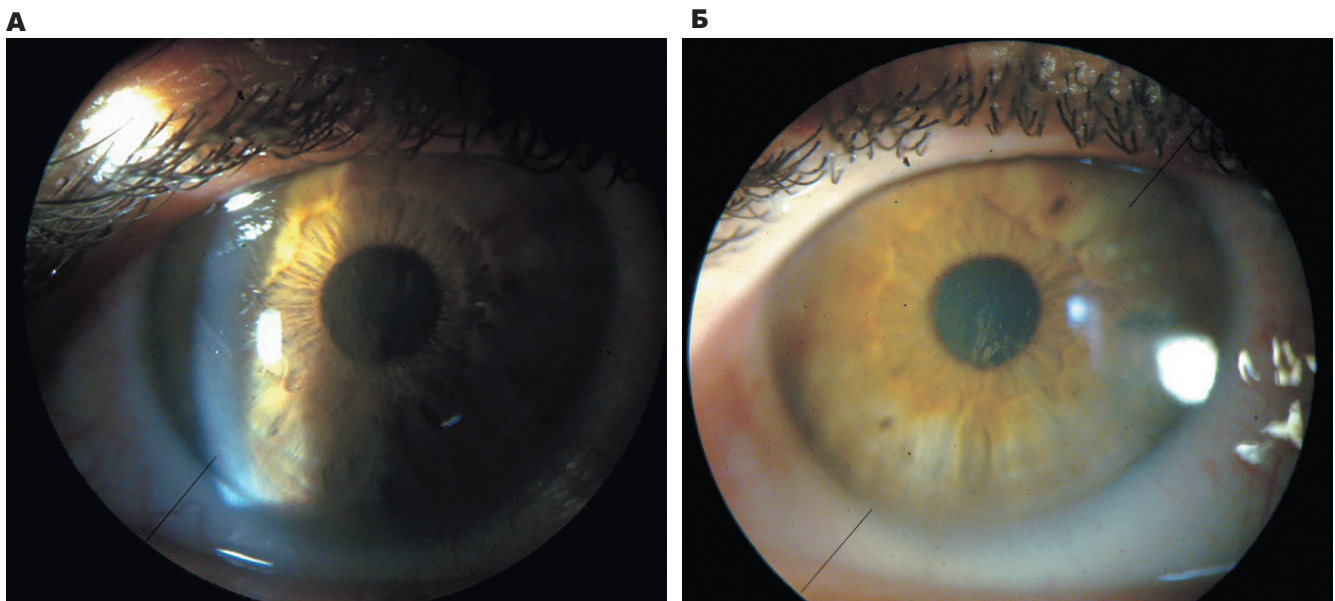


Рис. 2. Кератопатія – вкраплення коричневого кольору в поверхневому субепітеліальному шарі рогівки, які поширюються на центральну і нижню зони: А – ліве око; Б – праве око.