

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АМИОДАРОНА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: К ВОПРОСУ О ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТАХ ПРЕПАРАТА

О.В. Гайсёнок*

Объединённая больница с поликлиникой Управления Делами Президента Российской Федерации. 119285 Москва, Мичуринский пр-т, д. 6

Особенности применения амиодарона в клинической практике: к вопросу о побочных эффектах препарата

О.В. Гайсёнок*

Объединённая больница с поликлиникой Управления Делами Президента Российской Федерации. 119285 Москва, Мичуринский пр-т, д. 6

Основное внимание уделено особенностям применения амиодарона в клинической практике. Отражены основы фармакологического действия препарата, его проаритмогенное действие и различные побочные эффекты, с которыми практикующие врачи могут встретиться в своей клинической практике. Отдельное внимание уделено проблеме амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза, его классификации, дифференциальной диагностике и подходам к лечению. Кроме того, отражены перспективы новых антиаритмических препаратов III класса, в частности дронедаарона.

Ключевые слова: амиодарон, побочные эффекты, проаритмогенное действие, амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз, дронедаарон.

РФК 2010;6(6):823-827

The use of amiodarone in clinical practice: the problem of side effects

O.V. Gaisenok*

Joint Hospital and Polyclinic, Department of Affairs of the President of Russian Federation. Michurinskiy prosp. 6, Moscow 119285, Russia

Characteristics of amiodarone in clinical practice are focused on. Amiodarone pharmacological mode of action and its pro-arrhythmic effect is presented. As well as various side effects that can happen in clinical practice. Special attention is paid to the problem of amiodarone-induced thyrotoxicosis, its classification, diagnosis and treatment. Prospects of new anti-arrhythmic drugs class III, in particular dronedarone are also discussed.

Key words: amiodarone, side effects, pro-arrhythmic action, amiodarone-induced thyrotoxicosis, dronedarone.

Rational Pharmacother. Card. 2010;6(6):823-827

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): ovg.07@bk.ru

Введение

Амиодарон, известный в клинической практике уже около полувека, зарекомендовал себя как высокоэффективный препарат в лечении и профилактике нарушений сердечного ритма, в частности фибрилляции предсердий (ФП). Амиодарон, эффективность которого в предотвращении рецидивов ФП несколько выше, чем других антиаритмических препаратов (ААП): хинидина, соталолола и пропafenона, — особенно показан при наличии ишемической болезни сердца (ИБС) и сниженной фракции выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ). Преимущества амиодарона перед соталололом и пропafenоном при длительном лечении пациентов с пароксизмальной или персистирующей формой ФП были доказаны в больших рандомизированных исследованиях [1-3]. А роль его применения у пациентов с жизнеопасными желудочковыми нарушениями ритма неоспорима, особенно у лиц, перенесших инфаркт миокарда [4-5].

Нежелательные эффекты амиодарона

Амиодарон является бензофурановым производным (рис. 1), близким по структуре к тиреоидным гормонам (Трг). Часть его антиаритмических и побочных эффектов

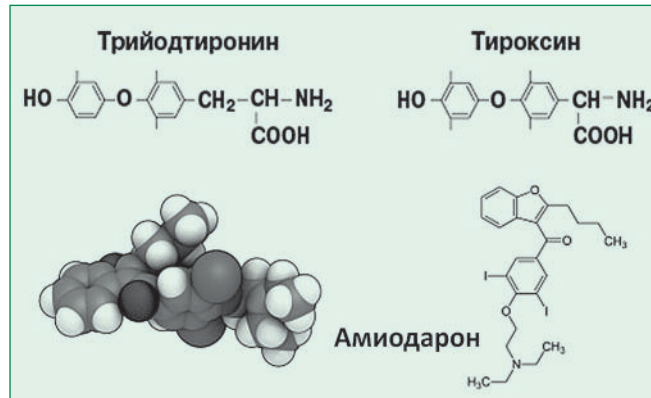


Рисунок 1. Амиодарон — структурный аналог тиреоидных гормонов

может быть обусловлена связыванием с их внутриклеточными рецепторами. Амиодарон обладает способностью тормозить синтез тироксина в щитовидной железе, а также превращение тироксина (Т4) в трийодтиронин (Т3). Последнее обусловлено структурным сходством амиодарона с Т4 и значительным содержанием йода в молекуле препарата (37,5% веса) [6,7]. При приеме 200 мг амиодарона в организм поступает 75 мг йода, а физиологическая потребность в йоде составляет около 150 мкг в сутки (табл. 1).

Амиодарон — липофильный препарат, накапливающийся во многих тканях, особенно в жировой тка-

Сведения об авторах:

Гайсёнок Олег Владимирович — врач-кардиолог отделения общей кардиологии ОБП УД Президента РФ

Таблица 1. Суточные нормы потребления йода [8]

Возрастная категория	Суточная норма потребления йода
Дети до 1-го года жизни	50 мкг
Дети в возрасте от 1 до 6 лет	90 мкг
Дети в возрасте 7-12 лет	120 мкг
Взрослые	150 мкг
Беременные женщины	200 мкг

ни и печени. Он очень медленно выводится, из-за чего побочные эффекты могут сохраняться очень долго. Период его полувыведения составляет около 53 дней и более, поэтому амиодарон-индуцированные тиреопатии могут возникать спустя долгое время после отмены препарата [6]. При длительной терапии выраженность побочных эффектов зависит как от ежедневной поддерживающей дозы, так и от общей дозы препарата. Наиболее тяжелая реакция при длительном приеме амиодарона – легочный фиброз, который может быстро нарастать и в наиболее тяжелых случаях приводить к летальному исходу. К факторам риска относятся сопутствующие хронические заболевания легких, недавно перенесенные острые заболевания легких (например, пневмония) и высокая доза препарата (свыше 400 мг/сутки). При использовании амиодарона для профилактики рецидивов ФП в дозе 200 мг/сут и менее вероятность развития легочного фиброза крайне низка [6,9]. Другие побочные реакции при длительном применении амиодарона отражены в таблице 2 [10]. При тяжелых реакциях препарат отменяют, назначают глюкокортикоиды. Если побочные эффекты выражены незначительно, а лечение амиодароном необходимо, достаточно уменьшения дозы.

Особую проблему представляет предупреждение проаритмогенного эффекта, который у амиодарона, в силу его кумулятивного эффекта, чрезвычайно опасен. Предикторами проявления проаритмогенного эффекта ААП являются изменение характера имеющегося нарушения ритма (НР) при лечении, развитие новых НР, формирование внутрижелудочковых блокад, изменение интервала QT. Удлинение интервала QT на ЭКГ является признаком терапевтического эффекта амиодарона, так как его основной электрофизиологический механизм – удлинение реполяризации. По современным представлениям, особую диагностическую ценность имеет QT-корректированный интервал, который рассчитывается по формуле:

$QT \text{ корректированный} = QT \text{ фактический} / RR \text{ интервал} [11].$

Нормальное значение корректированного $QT < 0,45 \text{ с}$; допустимое – увеличение интервала не более чем на 25% от исходного. При удлинении его до 0,50 с АПП

Таблица 2. Побочные эффекты амиодарона — по данным Naccarelli G.V. и Dougherty A.H. [10]

Орган/система	Побочный эффект (%)
Сердечно-сосудистая система	Брадикардия (6%) А-В блокады, проаритмогенное действие (1%)
Легкие	Интерстициальный пневмонит (3-7%)
Печень	Повышение уровня печеночных ферментов (до 50%)
Щитовидная железа	Гипотиреоз (1-2%) Гипертиреоз (до 25%) Тиреотоксикоз (1-12%)
Глаза	Микроотложения в роговице Фотофобия
Нервная система	Нейропатия

срочно отменяют. Стоит отметить, что заметное удлинение интервала QT и брадикардия возникают достаточно часто, однако «пируэтная желудочковая тахикардия» (torsades de pointes) и другие тахиаритмии развиваются редко. По непонятным причинам аритмия torsades de pointes при применении амиодарона наблюдается гораздо реже, чем при применении других препаратов, удлиняющих интервал QT. В целом, частота torsades de pointes не превышает 0,5% у пациентов, получающих амиодарон в связи с нарушениями сердечного ритма [12, 13], в отличие от других относительно новых ААП III класса. Так, у не зарегистрированного в РФ дофетилида, имеющего пероральную форму, риск развития torsades de pointes составляет от 0,8% [14] до 3% по данным разных авторов; а у внутривенных форм нибентана и ибутилида – еще выше (до 9%) [15]. В связи с этим оговаривается возможность их применения лишь в условиях специализированных отделений стационаров.

Опыт применения амиодарона был суммирован в мета-анализе АТМАИ [13], в котором также были проанализированы и основные побочные эффекты амиодарона, о которых сообщалось в 6 двойных слепых плацебо-контролируемых испытаниях (риск развития основных побочных эффектов отражен как отношение шансов на рисунке 2). Через 2 года в группе амиодарона от лечения отказалось больше больных, чем в группе плацебо (41% и 27%, соответственно), главным образом из-за побочных эффектов.

Амиодарон и щитовидная железа

Важную роль в появлении побочных эффектов амиодарона со стороны щитовидной железы играет исходное потребление йода в регионе. Гипертиреоз чаще развивается в регионах с дефицитом йода в диете, в то время как гипотиреоз – в районах с достаточным содержанием йода. Гипертиреоз – повышение функ-

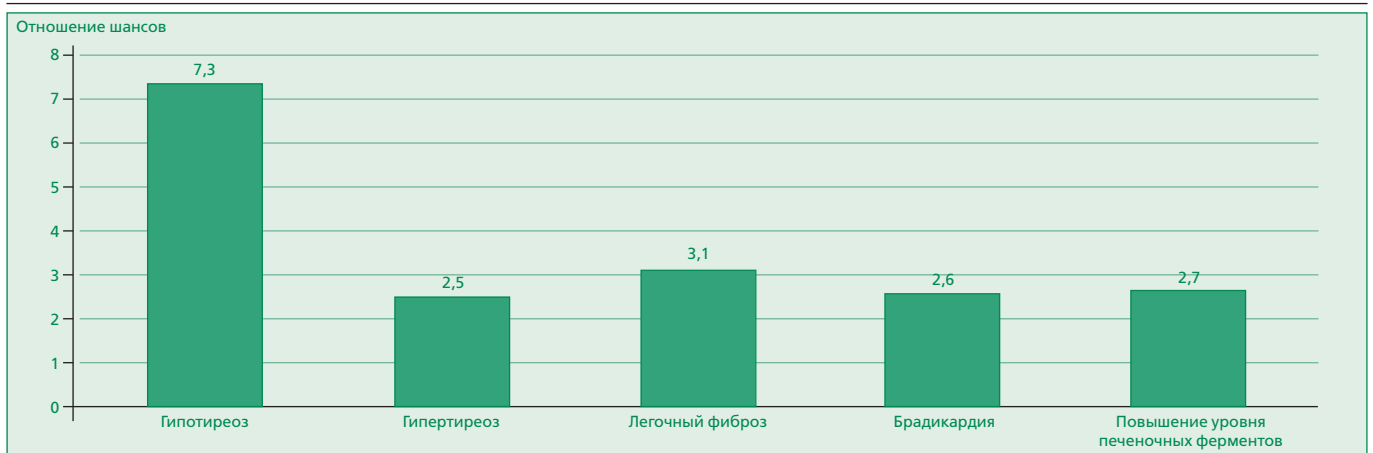


Рисунок 2. Риск развития основных побочных эффектов (отношение шансов) при применении амиодарона по данным мета-анализа АТМА1 [13]

циональной активности щитовидной железы. Тиреотоксикоз — клинический синдром, обусловленный длительным повышением содержания ТрГ в крови и их токсическим действием на различные органы и ткани. У многих пациентов, получающих амиодарон, особенно в начале терапии определяется некоторое повышение уровня ТТГ при нормальном уровне тиреоидных гормонов (эутиреоидная гипертиротропинемия). Наибольшую клиническую проблему представляет амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз, при этом существуют два варианта этого заболевания.

Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 1 типа (АМИТ-1) развивается на фоне предшествующих заболеваний щитовидной железы, обусловлен повышением синтеза ТрГ в железе под действием йода, высвобождаемого из препарата. Предполагается, что избыток йода, высвобождаемый из амиодарона, может приводить к индукции аутоиммунных изменений в щитовидной железе. Классическими маркерами аутоиммунного процесса являются антитела (АТ) к тиреоглобулину (ТГ) и пероксидазе (ТПО). У ряда пациентов АТ к ТПО регистрируются как на ранних этапах лечения, так и в течение 6 месяцев после отмены препарата. С другой стороны, у большинства лиц, получающих амиодарон, не отмечается увеличение частоты встречаемости тиреоидных АТ. Помимо изменений гормонального спектра и определения повышенного титра антитиреоидных АТ, АМИТ 1 типа характеризуется, как правило, нормальным захватом РФП; при УЗИ отмечаются признаки узлового зоба или аутоиммунного зоба с нормальным или повышенным кровотоком [9].

Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2 типа (АМИТ-2) развивается на фоне отсутствия исходной патологии щитовидной железы, обусловлен прямым токсическим действием амиодарона на тиреоциты. В результате этого развивается деструктивный тиреоидит с тиреотоксикозом (т.е. лекарственный тиреоидит вследствие действия самого амиодарона, а не только йода).

В биоптате щитовидной железы, полученном при тонкоигольной биопсии или после хирургического вмешательства, отмечаются большое количество коллоида, инфильтрация макрофагами, деструкция тиреоцитов. Часто наблюдается отсутствие или снижение кровотока в щитовидной железе, определяемое при УЗИ с доплерографией.

АМИТ-2 чаще всего имеет достаточно бедную клиническую симптоматику. Здесь на первый план выходят такие симптомы, как похудение и мышечная слабость. У 80% пациентов, получающих амиодарон, вне зависимости от функции щитовидной железы снижен аппетит. Клиническая картина АМИТ-1 более яркая. Пациенты предъявляют жалобы на учащенное сердцебиение, одышку при физической нагрузке, повышенную утомляемость, избыточную возбудимость, эмоциональную лабильность, нарушение сна, иногда тремор.

Щитовидная железа, в отличие от других эндокринных желез, обладает уникальной способностью накапливать большое количество готовых ТрГ, которых было бы достаточно для обеспечения организма на протяжении 3 месяцев. ТрГ преимущественно накапливаются в коллоиде, содержащемся в полости фолликулов щитовидной железы. При любом варианте деструктивного тиреоидита происходит массивное разрушение фолликулов щитовидной железы, в результате чего избыток ТрГ попадает в кровеносное русло, обуславливая симптоматику тиреотоксикоза и все свойства для него лабораторные сдвиги. Важно отметить, что в силу того, что тиреотоксикоз связан не с гиперфункцией, а с деструкцией щитовидной железы, при скинтиграфии будет определяться снижение или полное отсутствие накопления РФП. Скинтиграфия — метод, который позволяет четко дифференцировать гиперфункцию щитовидной железы и деструктивный тиреотоксикоз [7].

В случае АМИТ-2 для лечения предполагается ис-

пользовать глюкокортикоиды, а также при необходимости — тиреостатики. Преднизолон назначается в дозе 20-40 мг/сут. Курс лечения может продолжаться до 3 месяцев, так как описаны случаи возвращения симптомов тиреотоксикоза при попытке снизить дозу препарата.

Альтернативные препараты

Так что же делать практикующим врачам (терапевтам и кардиологам)? Направлять ли большинство пациентов, столкнувшихся с этой проблемой, к хирургам или нет? Есть ли надежда? Да, она есть — это новые препараты III класса, лишённые побочных эффектов амиодарона, но обладающие его эффективностью. Появился новый препарат дронедазон. В нём удалена молекула йода и добавлена метилсульфонильная группа — это позволило значительно уменьшить липофильность, накопление в тканях и, как следствие, время полувыведения препарата. В США получено разрешение на применение препарата Multaq® (дронедазон) при фибрилляции и трепетании предсердий, после того как он был зарегистрирован Управлением по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (FDA) 2 июля 2009 года. Вот что сказал по данному препарату G.V. Naccarelli — заведующий отделением кардиологии медицинского колледжа университета штата Пенсильвания, многие годы занимающийся исследованиями эффективности и безопасности антиаритмических препаратов, в частности амиодарона [10]: «Multaq® может помочь пациентам с фибрилляцией предсердий или трепетанием предсердий избежать госпитализации, которая является важным, но зачастую неоправданным фактором лечения. Мы приветствуем новое средство лечения, которое может помочь пациентам с фибрилляцией предсердий или трепетанием предсердий в лечении этого заболевания».

Основополагающим в таких выводах явилось исследование ATHENA [16], результаты которого были не так давно опубликованы. Исследование ATHENA выявило эффективность и безопасность дронедазона у пациентов с ФП/ТП или с недавно перенесёнными ФП/ТП в анамнезе (у 71% пациентов не было ХСН, у 29% была ХСН I-III функционального класса (ФК) по NYHA). Результаты этого исследования показали, что дронедазон в дозе 400 мг два раза в день в добавлении к стандартной терапии снижает общее количество случаев госпитализации по поводу сердечно-сосуди-

стых заболеваний или смерти по любой причине на 24% ($p < 0,001$) в сравнении с плацебо, что означает достижение первичной комбинированной конечной точки исследования. Это снижение наблюдалось во всех подгруппах, сформированных на основе исходных характеристик или лекарственных препаратов, которые получали участники исследования. У пациентов, принимающих дронедазон, чаще наблюдались диарея, тошнота, брадикардия, удлинение интервала QT или кожная сыпь по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо.

Но не все так однозначно. По результатам другого исследования — ANDROMEDA [17], выполненного ранее и закончившегося досрочно, дронедазон противопоставлен пациентам с тяжелой ХСН (IV ФК по классификации NYHA) или ХСН II-III ФК с недавно перенесённой декомпенсацией, требующей госпитализации. Эта группа пациентов соответствует популяции исследования ANDROMEDA, в котором у пациентов, получавших терапию дронедазоном, уровень смертности был более чем в два раза выше по сравнению с плацебо.

Заключение

Учитывая наличие различных побочных эффектов у большинства антиаритмических препаратов, практикующим врачам необходимо назначать их строго по показаниям.

Знать о возможных взаимодействиях амиодарона с другими препаратами очень важно для точной оценки его относительного эффекта. Необходимо также определить соотношение пользы от приема амиодарона и риска развития его побочных эффектов.

При назначении амиодарона внутрь начинают с дозы 400-800 мг/сутки со снижением в течение 3-4 недель до 100-200 мг/сутки. Стоит отметить, что амиодарон даже в малых дозах может вызывать брадикардию, побочные неврологические, дерматологические, офтальмологические эффекты и влиять на функцию щитовидной железы. В связи с этим при лечении амиодароном нужно учитывать необходимость проведения при динамическом наблюдении за пациентом не только контроля ЧСС, ЭКГ, но и расспроса пациента на предмет появления жалоб на кашель, одышку при нагрузке, ухудшение зрения, проведение функциональных проб печени и щитовидной железы каждые 6 месяцев, проведение рентгенографии легких ежегодно.

Литература

1. Singh B.N., Singh S.N., Reda D.J. et al. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2005;352(18):1861-72.
2. Wyse D.G., Waldo A.L., DiMarco J.P. et al. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347(23):1825-33.
3. Roy D., Talajic M., Dorian P. et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2000; 342(13):913-20.
4. Julian D.G., Camm A.J., Frangin G. et al., for the European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators: Randomized trial of effect of amiodarone on mortality in patients with leftventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. *Lancet* 1997; 349(9053): 667-674.
5. Cairns J.A., Connolly S.J., Roberts R., Gent M. for the Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial Investigators: Randomized trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT. *Lancet* 1997; 349(9053): 675-682.
6. Brunton L., Lazo J., Parker K., editors. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2005.
7. Melnichenko G.A., Fadeev V.V., Dedov I.I. Thyroid disease during pregnancy: diagnosis, treatment, prevention (manual for physicians). Moscow: MedEkspertPress; 2003. Russian. (Мельниченко Г.А., Фадеев В.В., Дедов И.И. Заболевания щитовидной железы во время беременности: диагностика, лечение, профилактика (пособие для врачей). М.: МедЭкспертПресс; 2003).
8. Dunn J.T., Semigran M.J., Delange F. The prevention and management of iodine-induced hyperthyroidism and its cardiac features. *Thyroid* 1998;8(1):101-6.
9. Chazov E.I., Dedov I.I., eds. Cardiac and endocrine aspects of the use of amiodarone in the modern practice of treating cardiac arrhythmias. Manual. Moscow: Prototip; 2005. Russian. (Чазов Е.И., Дедов И.И., редакторы. Кардиальные и эндокринные аспекты применения амиодарона в современной практике лечения нарушений ритма сердца. Методическое пособие. М.: Прототип; 2005).
10. Naccarelli G.V., Rinkenberger R.L., Dougherty A.H., Giebel R.A. Amiodarone: pharmacology and antiarrhythmic and adverse effects. *Pharmacotherapy*. 1985; 5(6): 298-313.
11. Shulutko B.I., Makarenko S.V. Standards for diagnosis and treatment of internal diseases. St. Petersburg: ELBI-SPb; 2007. S.73-83. Russian. (Шулуток Б.И., Макаренко С.В. Стандарты диагностики и лечения внутренних болезней. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2007. С.73-83).
12. Connolly S.J. Evidence-Based Analysis of Amiodarone Efficacy and Safety. *Circulation* 1999;100(19): 2025-34.
13. Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomized trials. *Lancet* 1997;350(9089): 1417-24.
14. Brendorp B., Torp-Pedersen C., Elming H., Køber L. Survival after withdrawal of dofetilide in patients with congestive heart failure and a short baseline QTc interval; a follow-up on the Diamond-CHF QT substudy. *Eur Heart J* 2003; 24(3):274-9.
15. McNamara R.L., Tamariz L.J., Segal J.B., Bass E.B. Management of atrial fibrillation: review of the evidence for the role of pharmacologic therapy, electrical cardioversion, and echocardiography. *Ann Intern Med* 2003; 139(12): 1018-1033.
16. Hohnloser S.H., Crijns H.J., van Eickels M. et al. for the ATHENA Investigators. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360(7): 668-78.
17. Køber L., Torp-Pedersen C., McMurray J.J. et al. Increased Mortality after Dronedrone Therapy for Severe Heart Failure. *N Engl J Med* 2008;358(25):2678-87.

Поступила 21.10.2009
Принята в печать 15.03.2010