

КАРДИОЛОГИЯ

УДК 616–085:616.12–008.313–073.7:617.75:616.5–003.829 (045)

Клинический случай

АМИОДАРОН-ИНДУЦИРОВАННОЕ ПОРАЖЕНИЕ КОЖИ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Н. А. Кошелева — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, доктор медицинских наук; ГУЗ «Областная клиническая больница», г. Саратов, заведующая отделением неотложной кардиологии; **Н. А. Магдеева** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, кандидат медицинских наук; **В. В. Фронтасьева** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, ассистент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, кандидат медицинских наук; **И. Л. Алексеева** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, ассистент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, кандидат медицинских наук; **М. О. Федоритова** — ГУЗ «Областная клиническая больница», г. Саратов, врач отделения неотложной кардиологии.

AMIODARONE-INDUCED SKIN DAMAGE: CLINICAL OBSERVATION

N. A. Kosheleva — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Professor of Department of Hospital Therapy, Faculty of General Medicine, DSc; Saratov Regional Clinical Hospital, Head of Department of Emergency Cardiology; **N. A. Magdeeva** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Assistant Professor of Department of Hospital Therapy, Faculty of General Medicine, PhD; **V. V. Frontaseva** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Assistant of Department of Hospital Therapy, Faculty of General Medicine, PhD; **I. L. Alekseeva** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Assistant of Department of Hospital Therapy, Faculty of General Medicine, PhD; **M. O. Fedoritova** — Saratov Regional Clinical Hospital, Doctor of Department of Emergency Cardiology.

Дата поступления — 15.07.2019 г.

Дата принятия в печать — 30.08.2019 г.

Кошелева Н. А., Магдеева Н. А., Фронтасьева В. В., Алексеева И. Л., Федоритова М. О. Амiodарон-индуцированное поражение кожи: клиническое наблюдение. Саратовский научно-медицинский журнал 2019; 15 (3): 741–744.

Одним из наиболее часто применяющихся в настоящее время антиаритмических препаратов является амиодарон. Это самый эффективный препарат для сохранения синусового ритма при фибрилляции предсердий и единственное средство с доказанной способностью снижать смертность у лиц с кардиальной патологией и желудочковыми аритмиями. С другой стороны, амиодарон — препарат «резерва», и связано это с развитием побочных эффектов. В рассматриваемом наблюдении пациент в течение пяти лет постоянно принимал амиодарон по поводу пароксизмов фибрилляции предсердий. Через 4 года от начала приема появились очаги серовато-синего цвета на открытых участках тела (лицо, кисти рук). После отмены препарата интенсивность окрашивания кожных покровов уменьшилась. В данном клиническом случае гиперпигментация кожи явилась побочным эффектом приема амиодарона и не требовала специфического лечения.

Ключевые слова: амиодарон, фибрилляция предсердий, гиперпигментация кожи, побочное действие.

Kosheleva NA, Magdeeva NA, Frontaseva VV, Alekseeva IL, Fedoritova MO. Amiodarone-induced skin damage: clinical observation. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2019; 15 (3): 741–744.

Nowadays one of the most often used antiarrhythmic drugs is amiodarone. Amiodarone is the most effective drug for sinoatrial rate preservation at fibrillation of auricles, the only agent with the proved ability to reduce mortality in patients with cardiac pathology and ventricular arrhythmias. On the other hand, amiodarone is the "reserve" drug due to its side effects. In this observation the patient was on amiodarone in the course of 5 years due to paroxysms of auricles fibrillation. After 4 years of drug therapy grayish-blue local areas appeared on open body parts (i. e. face, hands). After drug with drawal the intensity of skin staining decreased. In this clinical case skin hyperpigmentation was amiodarone side effect and did not require any special treatment.

Key words: amiodarone, atrial fibrillation, skin hyperpigmentation, side effect.

Введение. Одним из наиболее часто применяющихся в настоящее время антиаритмических препаратов является амиодарон. Амиодарон (кордарон) впервые был синтезирован в 1960 г. в Европе (в Бельгии). Изначально он использовался для коронарной вазодилатации при ишемической болезни

сердца, стенокардии. В различных клинических исследованиях показано, что для данного препарата типична достаточно высокая антиангинальная активность. Но при длительном использовании кордарона выявлена худшая переносимость препарата по сравнению с β -адреноблокаторами и антагонистами кальция, поэтому в качестве антиангинального препарата амиодарон не применяется. В дальнейшем обнаружили в опытах на животных действие кордарона

Ответственный автор — Кошелева Наталья Анатольевна
Тел.: +7 (917) 2127708
E-mail: kosheleva2009@yandex.ru

в качестве антиаритмического средства. В многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях, проведенных в 1970-е гг., обозначены эффекты препарата, которые позволили отнести амиодарон к особому классу антиаритмических препаратов (3-му классу). Оказалось, что кордарон обладает антифибрилляторным и антиаритмическим действием, эффективен при разных формах аритмий. Препарат стал использоваться для профилактики и лечения различных видов нарушений сердечного ритма.

Определенно кордарон является чрезвычайно эффективным антиаритмическим препаратом (ААП), почти идеальным ААП. Им можно заменить практически любые другие ААП. Кордарон применяют для лечения и профилактики суправентрикулярной тахикардии по типу re-entry, особенно обусловленной синдромом WPW, пароксизмов мерцания предсердий, пароксизмов желудочковой тахикардии; для профилактики фибрилляции желудочков и т.д. Согласно Национальным (2012) и Европейским (2016) рекомендациям по диагностике и лечению фибрилляции предсердий, амиодарон рассматривают в качестве одного из наиболее эффективных препаратов в поддержании синусового ритма при фибрилляции предсердий, особенно у некоторых категорий пациентов (при наличии сердечной недостаточности, ИБС, артериальной гипертензии) [1, 2]. Амиодарон — практически единственный препарат с доказанной способностью снижать летальные исходы у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями и желудочковыми аритмиями [3].

Вместе с тем кордарон может приводить к развитию различных неблагоприятных побочных реакций, в том числе серьезных, со стороны многих органов и систем человека, поэтому рассматривается как препарат «резерва» и его рекомендуют назначать для лечения аритмий, рефрактерных к другим ААП. Среди побочных явлений часто встречается поражение легких в виде интерстициальной пневмонии — «кордароновое легкое» (до 3–5% случаев). Как многие другие лекарственные средства, амиодарон может оказывать токсическое влияние на печень, что проявляется преходящим повышением трансаминаз. Известно, что при применении кордарона может развиваться дисфункция щитовидной железы (гипо- и гипертиреоз) [4, 5]. Кроме того, наблюдаются изменения слизистых в виде отложения желто-коричневой зернистости (пипофусцина) в роговице; кожных покровов (депигментация, фотосенсибилизация с развитием фотодерматитов (эритема, отек) и гиперпигментации открытых участков тела) [6]. Примерно у 1–7% больных при приеме препарата достаточно длительном и в высоких суточных дозах может изменяться пигментация кожи, которая приобретает сероватый или голубоватый оттенок.

L. Harris обобщил результаты 88 сравнительных клинических исследований безопасности и эффективности кордарона у 7834 больных. Согласно его данным, при применении кордарона наиболее частыми побочными эффектами были поражения кожи в виде изменений ее цвета, фотосенсибилизация, высыпаний и кожного зуда (6,8%), легочные инфильтраты (0,9%), желудочно-кишечные расстройства (5,2%), гипотиреоз (1%), выраженная брадикардия (1,1%) и гипертиреоз (0,7%) [7]. Большинство исследователей развитие поражения кожи связывают с накоплением кордарона и его активного метаболита дезетиламиодарона в тканях, где его содержание

во много раз выше его уровня в плазме [8]. Изменения кожи при длительном приеме кордарона описаны в малочисленных наблюдениях [9]. Мы также в своей практике встретились с подобными кожными проявлениями, что дало основание привести данный клинический случай.

Описание клинического случая. Пациент К. 69 лет поступил в отделение кардиологии Областной клинической больницы города Саратова с жалобами на загрудинную боль с иррадиацией в межлопаточное пространство, левое плечо; сердцебиение, ощущение «перебоев» в работе сердца. Из анамнеза известно, что последние 20 лет повышается артериальное давление (АД) максимально до 190 и 110 мм рт. ст. В течение последних 15 лет стал отмечать приступы сердцебиения, «перебоев» в работе сердца продолжительностью до 10–30 минут, которые купировались самостоятельно. В предыдущие 5 лет нарушения сердечного ритма стали возникать ежедневно, увеличилась их продолжительность, что значительно ограничивало повседневную активность пациента.

Обратился к кардиологу и при проведении холтеровского мониторирования ЭКГ выявлена фибрилляция предсердий, в связи с чем был назначен кордарон 400 мг/сутки 5 дней в неделю. Частота сердечных сокращений (ЧСС) вне приступов составляла 47–50 в минуту. В августе после пребывания на солнце возникла гиперемия кожи лица и кистей с последующим ее побледнением и появлением пятен серовато-синего цвета на коже в области скул, носа, кистей. В последующем осмотрен кардиологом, кордарон был отменен и назначен пропafenон. После этого отметил некоторое уменьшение интенсивности окраски кожных покровов. Несмотря на прием пропafenона, приступы фибрилляции предсердий рецидивировали, для их купирования применял анаприлин. В течение последних двух лет стал отмечать появление при физической нагрузке чувства давления, болей за грудиной, которые проходили в покое. В течение года боли за грудиной участились, стали более продолжительными, начали возникать не только при физической нагрузке, но и при развитии пароксизмов фибрилляции предсердий.

В день поступления на фоне нарушения ритма развился приступ коронарных болей, и пациент был госпитализирован в отделение неотложной кардиологии Областной клинической больницы с диагнозом: ИБС. Нестабильная стенокардия IIIA класса. Объективно: состояние средней тяжести. Периферических отеков нет. На лице (скуловые области, нос), кистях имеется гиперпигментация кожи в виде очагов серовато-синего цвета, различной конфигурации, не зудящих, не исчезающих при надавливании (рис. 1, 2). Тоны сердца меняющейся громкости, аритмичны (фибрилляция предсердий), ЧСС в среднем составила 110 в 1 минуту, пульс 80 в 1 минуту, определялся акцент 2 тона на аорте. В легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушивались. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Стул и диурез не нарушены.

По экстренным показаниям проведена коронароангиография. Выявлено диффузное поражение коронарных артерий. Результаты дополнительного лабораторно-инструментального исследования: общий анализ мочи, а также общий и биохимический анализы крови: без отклонений от нормы. Маркеры некроза миокарда не изменены. Д-димеры отрицательны, АЧТВ 22 сек, ПТИ 15,0 сек, МНО 2,5, Na 139,6 ммоль/л, К 4,77 ммоль/л. На ЭКГ: фибрилля-



Рис. 1. Гиперпигментация кожи в виде очагов серовато-синего цвета на лице при длительном приеме амиодарона



Рис. 2. Гиперпигментация кожи в виде очагов серовато-синего цвета на кистях при длительном приеме амиодарона

ция предсердий со средней частотой желудочковых сокращений 115 в минуту. Срединное положение электрической оси сердца, неполная блокада правой ножки пучка Гиса. При динамическом наблюдении наблюдалось чередование синусового ритма с частыми пароксизмами фибрилляции предсердий. ЭхоКГ: индекс массы миокарда левого желудочка 110 г/м, конечно-диастолический размер левого желудочка 5,36 см, конечно-систолический размер левого желудочка 3,6 см, фракция выброса 60%, левое предсердие 4,0 см, правое предсердие 3,6 см. Аорта: диаметр на уровне клапана 4,12 см, на уровне восходящего отдела 4,23 см. Аортальная регургитация 2-й степени. Митральная регургитация 2-й степени,

трикуспидальная регургитация 2-й степени. СДЛА 37 мм рт. ст.

Проведенное лечение: прямые антикоагулянты, антиагреганты, бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, статины, верошпирон, блокаторы протонной помпы. После завершения лечения гепарином назначена прадакса 110 мг 2 раза в день. Учитывая рецидивирующее течение фибрилляции предсердий, ангинозные приступы на фоне пароксизма, с целью восстановления ритма использовали кордарон.

Приведенное клиническое наблюдение является иллюстрацией редко встречающегося побочного действия длительного приема амиодарона, появления на лице (скуловые области, нос), кистях гиперпигментации кожи в виде очагов серовато-синего цвета, различной конфигурации, не зудящих, не исчезающих при надавливании [10].

Необходимо проводить дифференциальный диагноз гиперпигментации кожи в виде серовато-синих очагов. В зависимости от причин развития выделяют несколько разновидностей серо-голубых нарушений окрашивания кожи. Первая группа состояний связана с абсолютным увеличением количества меланоцитов. К таким диспигментациям относятся невус Ота, невус Ито и монгольское пятно. Невус Ота, как правило, локализуется на лице и представляет собой насыщенно коричневое, фиолетово-коричневое или синее-черное пятно, которое часто распространяется на периорбитальную область, а также на область висков, лба, структур глаза, носа и участки щек. Данный невус чаще встречается у женщин и появляется у детей либо у подростков. Наиболее характерен для азиатов. Невус Ито отличается от невуса Ота лишь местом расположения. Данный вид диспигментации локализуется в области верхнего плечевого пояса. Монгольское пятно можно обнаружить в области крестца и поясницы в виде серо-синей пигментации кожных покровов и наблюдается с рождения. К 4–5 годам данное пятно самостоятельно исчезает. Такое нарушение пигментации распространено среди лиц монголоидной и негроидной расы.

Следующая группа нарушений пигментного обмена — немеланиновая диспигментация, которая связана с метаболическими нарушениями. К таким нарушениям относят охроноз. Эта чрезвычайно редкая патология связана с дефицитом и накоплением в соединительной ткани оксидазы гомогентизиновой кислоты. Такие нарушения приводят к изменению окраски кожи, и она приобретает темно-коричневый или синевато-серый оттенок. Нарушения пигментации можно заметить в области ушных раковин, кончика носа, склер, ногтевых пластинок пальцев рук и тыльных поверхностей кистей. Заболевание сопровождается поражением суставов.

Третья группа нарушений пигментного обмена связана с действием тепла на кожу. Например, тепловая эритема, которая провоцируется частым использованием нагревательных приборов, контактирующих с кожей. Пораженные участки кожных покровов приобретают серо-голубой оттенок, и впоследствии могут возникнуть рубцы и участки гиперпигментации. У больных может появляться жжение в местах диспигментаций. Поражение кожи сопровождается краснотой и шелушением. Также существуют диспигментации при фиксированных медикаментозных высыпаниях. Такие нарушения вызываются приемом лекарственных средств и сопровождаются появлением пятен красно-коричневого или серо-голубого цвета, которые возникают при каждом приеме препарата

и локализируются на одном и том же месте. После отмены препаратов диспигментации исчезают. Вначале пятно выглядит отечным и воспаленным. Оно может шелушиться и даже образовывать пузырь. После купирования явлений активного воспаления на коже появляется участок гиперпигментации. Фиксированные медикаментозные высыпания чаще вызываются приемом салицилатов, барбитуратов, тетрациклинов или фенолфталеина.

Последняя группа — диспигментации, обусловленные накоплением тяжелых металлов. Такие нарушения могут вызываться отложениями в коже серебра, золота, ртути, мышьяка или висмута. При токсическом воздействии серебра, ртути или висмута кожа, ногти и слизистые окрашиваются в серо-голубые оттенки. Хризоидерма развивается при введении золотосодержащих препаратов и сопровождается окрашиванием кожи в коричневые оттенки. Такие диспигментации могут вызываться приемом следующих различных препаратов (трифторперазин, хлорохин, клофазимин, блеомицин, амиодарон, хлорпромазин, бусульфид, зидовудин, миноциклин и тиоридазин).

Заключение. Таким образом, в представленном клиническом случае имеется взаимосвязь между появлением гиперпигментации кожи в виде очагов серовато-синего цвета и длительным приемом кордарона. Появление этого эффекта мы связали с приемом кордарона, так как при его отмене интенсивность окрашивания кожных покровов уменьшилась. Данное побочное явление описано в литературе. С развитием кардиохирургических методов лечения аритмий сердца в будущем все реже будут встречаться побочные эффекты длительного применения антиаритмических препаратов. Тем не менее необходимо иметь представление о возможности их возникновения, наличии потенциального риска для здоровья, а также их коррекции путем снижения дозы препарата.

Конфликт интересов отсутствует.

Авторский вклад: написание статьи — Н.А. Кошелева, Н.А. Магдеева, В.В. Фронтасьева,

И.Л. Алексеева, М.О. Федоритова; утверждение рукописи для публикации — Н.А. Кошелева.

References (Литература)

1. Sulimov VA, Golitsyn SP, Panchenko EP. Diagnostics and treatment of fibrillation of auricles of 2012. Russian cardiological magazine 2013; 4: 100. Russian (Сулимов В.А., Голицын С.П., Панченко Е.П. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий, 2012. Российский кардиологический журнал 2013; 4: 100).
2. Kirchof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. European Heart Journal 2016; 73 (8): 110.
3. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. Heart Journal 2015; 65 (4): 208.
4. Ardashov VN, Ardashov AV, Steklov VI. Treatment of violations of a warm rhythm. Moscow: Medpraktika, 2005; 227 p. Russian (Ардашев В.Н., Ардашев А.В., Стеклов В.И. Лечение нарушений сердечного ритма. М.: Медпрактика, 2005; 227 с.).
5. Zадionchenko VS, Belyakova TI, Arzhaev VI. A skin hyperpigmentation case at prolonged use of a cordarone. Clinical medicine 1998; 3: 126. Russian (Задюионченко В.С., Белякова Т.И., Аржаев В.И. Случай гиперпигментации кожи при длительном применении кордарона. Клиническая медицина 1998; 3: 126).
6. Reyngardene DI. A xanthopathy at prolonged treatment by amiodarone. The Cardiology 1999; 4: 112–3. Russian (Рейнгардене Д.И. Пигментация кожи при длительном лечении амиодароном. Кардиология 1999; 4: 112–3).
7. Harris L, Roncucci R. Unwanted effects: amiodarone. Paris, 1986; p. 204–69.
8. Minasyan AP, Minasyan RD. An exceptional case of a hyperpigmentation of a skin at long reception of amiodarone. Heart failure 2005; 2: 102–3. Russian (Минасян А.П., Минасян Р.Д. Редкий случай гиперпигментации кожи при длительном приеме амиодарона. Сердечная недостаточность 2015; 2: 102–3).
9. Usha Rao, Ajit Agarwal. Amiodarone-induced facial pigmentation. British Journal of Hospital Medicine 2012; 73 (8): 473.
10. Gonzalez-Arriagada FWA, Santos-Silva AR, Vargas PA. Facial pigmentation associated with amiodarone. General Dentistry 2018; 61 (4): 15–7.

УДК 616.127–005.8–052:159.923:616.89:316.6 (045)

Оригинальная статья

ОСОБЕННОСТИ ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

А.И. Кодочигова — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, профессор кафедры терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии, профессор, доктор медицинских наук; **В.Ф. Киричук** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой нормальной физиологии им. И.А. Чувского, профессор, доктор медицинских наук; **М.С. Синькеев** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии; **Т.М. Богданова** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии, кандидат медицинских наук; **Е.С. Оленко** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, профессор кафедры нормальной физиологии им. И.А. Чувского, доцент, доктор медицинских наук; **Е.В. Филоненко** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, студент; **Ю.А. Слюсаренко** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, студент; **А.А. Долгов** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, студент; **А.А. Ильин** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии, кандидат медицинских наук.

DISTINCTIVE FEATURES OF PSYCHOLOGICAL STATUS FOR PATIENTS WITH VARIOUS FORMS OF CORONARY HEART DISEASE

A.I. Kodochigova — Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Professor of the Department of Therapy, Gastroenterology and Pulmonology, Professor, DSc; **V.F. Kirichuk** — Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Department of Normal Physiology n. a. I.A. Chuevsky, Professor, DSc; **M. S. Sin-**