

Влияние метаболических нарушений на терапевтическую эффективность и токсичность амиодарона: механизмы и перспективы коррекции

Е.Д. Козлов, А.В. Зорькина

*Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева
430005, г. Саранск, ул. Большевикская, 68*

Резюме

Амиодарон является одним из наиболее эффективных и часто назначаемых антиаритмических препаратов класса III. Однако его фармакокинетика может нарушаться, а токсичность – усугубляться при метаболических нарушениях. В обзоре представлены данные о том, что дислипидемия, ожирение и сахарный диабет 2 типа существенно влияют на фармакокинетику, фармакодинамику и токсический профиль амиодарона. Эти состояния изменяют связывание препарата с липопротеинами, активность цитохром Р450-зависимых монооксигеназ и тканевое распределение, повышая риск кумуляции и токсических эффектов. Хроническая сердечная недостаточность усугубляет нарушение метаболизма и способствует мультисистемной токсичности. Современные клинические рекомендации не учитывают данные аспекты. Поэтому предложено более тщательно контролировать состояние данных пациентов и концентрацию препарата в плазме их крови (на индивидуальной основе), а также, в целом, назначать амиодарон с осторожностью. Перспективные направления включают проспективные клинические исследования амиодарона, математическое моделирование его фармакокинетики для персонализированного дозирования с учетом индекса массы тела, липидного профиля, коморбидной патологии, фармакогенетики (полиморфизмы цитохрома Р450), а также поиск биомаркеров токсичности препарата.

Ключевые слова: амиодарон, нарушения сердечного ритма, метаболические нарушения, фармакокинетика, фармакодинамика, токсичность, дислипидемия, сахарный диабет, ожирение, сердечная недостаточность.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Козлов Е.Д., e-mail: dr.kozlov@yandex.ru

Для цитирования. Козлов Е.Д., Зорькина А.В. Влияние метаболических нарушений на терапевтическую эффективность и токсичность амиодарона: механизмы и перспективы коррекции. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(5):91–110. doi: 10.18699/SSMJ20250508

The impact of metabolic disorders on the therapeutic efficacy and toxicity of amiodarone: mechanisms and management strategies

E.D. Kozlov, A.V. Zorkina

*Ogarev Mordovia State University
430005, Saransk, Bolshevistskaya st., 68*

Abstract

Amiodarone is one of the most effective and commonly prescribed class III antiarrhythmic agents. However, its pharmacokinetics may be impaired and toxicity may be aggravated by metabolic disorders. The review presents data showing that dyslipidemia, obesity, and type 2 diabetes mellitus significantly affect pharmacokinetics, pharmacodynamics and toxic profile of amiodarone. These conditions alter the drug's binding to lipoproteins, the activity of cytochrome P450-dependent monooxygenases and tissue distribution, thereby increasing the risk of accumulation and toxic effects. Chronic heart failure further impairs drug metabolism and contributes to multisystem toxicity. The current clinical guidelines do not adequately address these critical aspects. Therefore, more rigorous monitoring of these patients and their plasma drug concentration (on individual basis) is suggested, along with a generally more cautious approach to amiodarone use. Future perspectives include prospective clinical trials on amiodarone, physiologically based pharmacokinetic

modeling for personalized dosing, based on body mass index, lipid profile, and comorbidities, pharmacogenomic studies (cytochrome P450 polymorphisms), as well as biomarker discovery for drug toxicity prediction.

Key words: amiodarone, cardiac arrhythmias, metabolic disorders, pharmacokinetics, pharmacodynamics, toxicity, dyslipidemia, diabetes mellitus, obesity, heart failure.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence author. Kozlov E.D., e-mail: dr.kozlov@yandex.ru

Citation. Kozlov E.D., Zorkina A.V. The impact of metabolic disorders on the therapeutic efficacy and toxicity of amiodarone: mechanisms and management strategies. *Sibirskiy nauchnyy medicinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(5):91–110. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250508

Введение

Амиодарон, один из наиболее эффективных антиаритмических препаратов (ААП), до сих пор остается в предметном поле исследователей в отношении его механизмов действия, эффективности и токсичности [1–3]. Уникальный поликлассовый механизм действия, включающий

модуляцию калиевых, натриевых и кальциевых каналов, а также неконкурентный антагонизм к α - и β -адренорецепторам обеспечивает (но полностью не объясняет) высокую эффективность препарата в купировании как желудочковых, так и наджелудочковых нарушений сердечного ритма (НРС) (табл. 1) [2, 4]. Однако медленный и

Таблица 1. Показания к применению амиодарона [2]*

Table 1. Indications for amiodarone therapy [2]

Показание	ААП первой линии	ААП второй линии	Ссылка
Остановка сердца в результате ФЖ / ЖТ с нестабильной гемодинамикой, рефрактерная к дефибрилляции (после трех разрядов)	В/в амиодарон В/в лидокаин	—	[15]
Устойчивая ЖТ	В/в верапамил – пароксизмальная ЖТ В/в БАБ – ЖТ выходного тракта В/в прокаинамид	В/в амиодарон В/в флекаинид В/в соталол	[16]
Фармакологическая кардиоверсия ФП	В/в флекаинид В/в пропафенон	В/в амиодарон В/в вернакалант	[17]
ФП: урежение ЧСС (неотложная помощь; симптоматическая терапия)	В/в БАБ (метопролол тартрат, эсмолол, ландиолол) В/в верапамил В/в дилтиазем	В/в дигоксин В/в амиодарон	[17]
Другие наджелудочковые тахикардии (неотложная помощь)	В/в аденозин	В/в амиодарон	[16]
Профилактика частых срабатываний ИКД и ЖТ	Per os БАБ Per os амиодарон	ААП согласно основному заболеванию и сердечной функции	[16]
ФП: долгосрочный контроль синусового ритма	Per os амиодарон Per os дронедазон Per os флекаинид Per os пропафенон	Per os соталол	[17]
ФП: долгосрочный контроль ЧСС	Per os БАБ (метопролол тартрат, метопролол сукцинат, бисопролол, атенолол, небиволол, карведилол)	Per os верапамил Per os дилтиазем Per os дигоксин Per os амиодарон (в качестве терапии отчаяния)	[17]

Примечание. БАБ – β -адреноблокаторы; в/в – внутривенно; ЖТ – желудочковая тахикардия; ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор; ФЖ – фибрилляция желудочков; ФП – фибрилляция предсердий; ЧСС – частота сердечных сокращений; * – распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution (CY BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

непредсказуемый метаболизм, высокая экстракардиальная токсичность и многочисленные лекарственные взаимодействия ограничивают его применение, и почти треть пациентов прекращает терапию из-за серьезных побочных эффектов [5, 6]. Более того, длительное применение амиодарона связано с повышением смертности у некоторых пациентов [7–13]. И хотя большинство авторов сходятся во мнении о значительной связи смертности с проявлением токсичности препарата [9–11], другие не исключают вклада сопутствующей патологии в эти проявления [8, 13, 14]. При этом конкретные механизмы до конца не ясны.

За последние два десятилетия распространенность метаболических нарушений значительно выросла во всем мире [18]. Ожирение, сахарный диабет (СД) и дислипидемия (ДЛП) имеют особое клиническое значение, поскольку они связаны с риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертностью [18, 19]. Есть основания полагать, что эти нарушения могут также негативно влиять на эффективность и безопасность терапии амиодароном, преимущественно за счет изменений его фармакокинетики (ФК) и фармакодинамики (ФД) [13, 20–26]. Это диктует необходимость индивидуального подхода к дозированию препарата и усиленного наблюдения за пациентами. Однако существующие клинические рекомендации [15–17] не содержат четких указаний по коррекции терапии с учетом метаболического статуса больного.

Цель работы — систематизировать данные о влиянии метаболических нарушений на ФК, ФД, эффективность и токсичность амиодарона, а также рассмотреть их механизмы, имеющиеся пробелы в знаниях и перспективы коррекции для повышения эффективности и безопасности терапии.

Для реализации задачи был проведен всесторонний поиск литературы в системах PubMed, Google Scholar и eLIBRARY.RU, нацеленный на статьи о таргетном изучении амиодарона, нарушениях метаболизма и их взаимного влияния. Поиск не ограничивался нижней временной границей, что позволило включить как классические, так и современные исследования; верхний порог — 3 марта 2025 г. Предпочтение отдавалось клиническим случаям, систематическим обзорам и оригинальным работам, изучающим краткосрочные и долгосрочные риски терапии амиодароном и способы их минимизации. Также были исследованы ссылки из выбранных исследований для обеспечения полноты анализа.

ФК, ФД и токсичность амиодарона: базовые аспекты

Амиодарон ($C_{25}H_{29}I_2NO_3$), жирорастворимое производное бензофурана, содержащее 37 % ор-

ганического йода, имеет комплексный механизм действия и сложный фармакологический профиль, что обуславливает как его высокую терапевтическую эффективность, так и значительный риск развития нежелательных явлений [27].

ФД, механизм действия амиодарона

Амиодарон имеет уникальный антиаритмический профиль, охватывающий все четыре класса ААП по классификации Vaughan Williams [2, 3, 28]. Его доминирующий механизм связан с блокадой K^+ каналов (класс III) во время фазы 3 потенциала действия, что увеличивает эффективный рефрактерный период и продолжительность потенциала действия кардиомиоцитов [3, 28, 29]. На ЭКГ это проявляется в виде удлинения интервала QT, а клинически — подавлением тахиаритмий, re-entry-аритмий и эктопической активности, что особенно значимо при жизнеугрожающих желудочковых НРС [5].

Кроме того, амиодарон умеренно модулирует активность Na^+ каналов (класс I), замедляя скорость деполяризации (фаза 0 потенциала действия), снижая возбудимость и проводимость кардиомиоцитов, что особенно важно при ишемии миокарда, когда повышено количество инактивированных Na^+ каналов [3, 29]. Неконкурентное ингибирование β -адренорецепторов (класс II) и блокада медленных Ca^{2+} каналов (Ca_L^{2+}) (класс IV) замедляет проводимость и увеличивает рефрактерность атриовентрикулярного узла, что клинически проявляется уменьшением ЧСС и является востребованным при наджелудочковых НРС [29, 30]. На ЭКГ эти электрофизиологические эффекты приводят к удлинению интервалов RR и PR [5].

Следует подчеркнуть, что фармакодинамические эффекты амиодарона зависят от пути введения и продолжительности терапии. В начале лечения, особенно при в/в введении, преобладает блокада Na^+ - и Ca_L^{2+} -каналов, а также β -адренорецепторов [3, 29, 30], тогда как ингибирование K^+ -каналов менее выражено [3, 4, 29, 30]. При длительном пероральном приеме происходит накопление активного метаболита — N-деэтиламиодарона (ДЭА), который потенцирует блокаду K^+ -каналов, усиливая основной антиаритмический эффект [28, 29].

Внесердечные эффекты препарата включают модуляцию автономной нервной системы и ингибирование периферической конверсии тироксина в трийодтиронин, что за счет снижения плотности β -адренорецепторов усиливает антиаритмический эффект [5, 29, 31].

Ключевой особенностью амиодарона является его способность уменьшать дисперсию ре-

поляризации в ишемизированном и ремоделированном миокарде. Благодаря гомогенизации трансмембранных токов и подавлению триггерной активности препарат снижает риск проаритмии, включая пируэтную тахикардию (torsades de pointes, TdP) [5, 32]. Это позволяет применять амиодарон при структурных заболеваниях сердца, что выгодно отличает его от других ААП [5, 16].

Таким образом, комплексный фармакодинамический профиль амиодарона определяет его высокую клиническую эффективность при различных НРС, включая пациентов со структурными заболеваниями сердца (см. табл. 1). Однако эти же механизмы могут обуславливать развитие кардиальных побочных эффектов, таких как симптомная синусовая брадикардия, атриовентрикулярная блокада, синоатриальная блокада, удлинение интервала QT и возникновение TdP (см. раздел «Токсичность амиодарона»).

ФК и метаболизм амиодарона

Амиодарон при пероральном приеме имеет медленную и вариабельную абсорбцию с достижением максимальной концентрации в плазме через 3–7 ч и биодоступностью ~50 % (20–80 %) [33, 34]. На биодоступность могут влиять возрастные изменения метаболизма, лекарственные взаимодействия (табл. 2), патология печени и прием пищи [27]. Антиаритмический эффект при в/в введении развивается в течение 1–30 минут, при пероральном – через 2–21 день и значительно варьирует у различных людей [33].

Высокая липофильность ($\log P = 6,66$) определяет трехфазную кинетику распределения амиодарона. Первоначально (в течение 24 ч) он быстро поступает в сосудистое русло, что приводит к нарастанию концентрации в плазме. Более 95 % препарата связывается с белками плазмы, преимущественно с альбумином [34], что делает его ФК чувствительной к гипопроотеинемическим состояниям. Впоследствии на протяжении 7 дней амиодарон медленно распределяется по периферическим органам и тканям (мышцы, мозг, щитовидная железа). На последнем этапе в течение четырех недель происходит глубокое депонирование в жировой ткани, легких и печени [34]. Объем распределения крайне велик (60 л/кг, ~5000 л у взрослого), что объясняется высокой аффинностью к липидным структурам. Наибольшие тканевые концентрации отмечаются в печени, легких, жировой ткани и щитовидной железе, тогда как в миокарде содержание несколько ниже [35, 36]. Концентрация ДЭА в сердечной ткани в 10–50 раз превышает плазменные уровни, что, с одной стороны, объясняет замедленное наступле-

ние (плато достигается к 8–10-й неделе терапии), с другой – пролонгирование антиаритмического эффекта [35, 36]. Применение нагрузочных доз ускоряет достижение терапевтических концентраций, но повышает риск токсичности [37].

Метаболизм амиодарона происходит в печени при участии CYP3A4 и CYP2C8 с образованием ДЭА, обладающего самостоятельной антиаритмической активностью и определяющего длительность терапевтического эффекта [3, 34]. Оба соединения неселективно ингибируют ферменты системы цитохрома P450 и р-ГП, что лежит в основе многочисленных лекарственных взаимодействий, включая потенцирование токсичности варфарина, дигоксина, статинов и других препаратов, в том числе принимаемых для коррекции метаболических нарушений (см. табл. 2) [3]. Клиренс амиодарона может быть снижен у пожилых людей и при дисфункции печени, что требует коррекции дозы.

Элиминация амиодарона происходит по схеме обратного распределения. При этом выведение с желчью и энтерогепатическая рециркуляция способствуют экстремально длительному $t_{1/2}$, составляющему 50–60 дней [3, 34, 36]. Почечная экскреция минимальна (< 1 %) [34]. Длительный $t_{1/2}$ обуславливает устойчивый антиаритмический эффект, но затрудняет устранение токсичности.

Токсичность амиодарона: клинические проявления и механизмы

Несмотря на убедительную доказательную базу клинической эффективности, применение амиодарона ограничивается его полиорганной токсичностью, наиболее выраженной в отношении печени, легких, сердца и щитовидной железы (табл. 3) [5, 6, 27]. Молекулярные механизмы, лежащие в основе токсичности, многообразны и включают нарушение липидного обмена и функции митохондрий, а также активацию патологических клеточных сигнальных путей, приводящих к развитию окислительного стресса, фосфолипидоза, различных форм клеточного повреждения (апоптоз, некроз и др.).

Амиодарон и потенцирование нарушений липидного обмена

Гепатотоксическое действие амиодарона преимущественно обусловлено индукцией фосфолипидоза и стеатоза печени [38–40]. Биохимические исследования демонстрируют повышение уровня фосфатидилхолинов и сфингомиелинов, а также снижение содержания триацилглицеринов и свободных жирных кислот, что свидетельствует о значительном нарушении гомеостаза липидов

Таблица 2. Лекарственные взаимодействия амиодарона и способы их предотвращения и устранения [1–3, 27]

Table 2. Drug interactions of amiodarone, and its management [1–3, 27]

Лекарственная группа	Представители	Механизм, эффект взаимодействия с амиодароном	Клинические эффекты взаимодействия	Рекомендации
1	2	3	4	5
Сердечно-сосудистые препараты				
Пероральные антикоагулянты (антагонисты витамина К); НОАК	Варфарин Ривароксабан Дабигатран Апиксабан Эдоксабан	Ингибирование CYP3A4 (варфарин, НОАК) и р-ГП (НОАК), увеличение плазменных концентраций варфарина, НОАК, увеличение протромбинового времени	Повышенный риск кровотечения (особенно для дабигатрана, эдоксабана, ривароксабана)	Снижение дозы варфарина на 33–50 % под контролем МНО (1р/нед). У пациентов с высоким риском кровотечения предпочтительны антагонисты витамина К, а не НОАК; при необходимости альтернативные стратегии профилактики инсульта или снижение дозы НОАК off-label
Кардиотонические средства, сердечные гликозиды	Дигоксин	Ингибирование р-ГП тонкого кишечника и почек, повышение плазменных концентраций дигоксина	Проявления нейро-, кардио- и желудочно-кишечной токсичности (дигиталисная интоксикация)	Снижение дозы дигоксина на 30–50 %, ЭКГ-мониторинг, мониторинг плазменных концентраций дигоксина
Гиполипидемические средства, ингибиторы гидроксиметилглютарил-КоА-редуктазы (статины)	Аторвастатин Ловастатин Симвастатин Розувастатин Флувастатин	Ингибирование CYP3A4, CYP2C19, повышение плазменных концентраций статинов	Повышенный риск миопатии и рабдомиолиза	Предпочтительны правастатин, розувастатин. Максимальные дозы симвастатина и аторвастатина – 20 мг/сут, ловастатина – 40 мг/сут
ААП класса Ia	Дизопирамид Хинидин	Повышение плазменных концентраций ААП класса Ia из-за сниженного клиренса и увеличения t _{1/2}	Удлинение интервала QT, повышение риска TdP, синкопе	Противопоказаны для совместного применения; снижение дозы прокаинамида на 20–30 %
	Прокаинамид			
ААП класса Ic	Флекаинид Пропафенон	Ингибирование CYP2D6, повышение плазменных концентраций ААП класса Ic	Повышенный риск удлинения интервала QT, двухпучковой блокады, полной атрио-вентрикулярной блокады	Не рекомендованы для совместного применения. Медленная титрация дозы, или снижение дозы флекаинида на 1/3–1/2
ААП классов II и IV	Атенолол Пропранолол Метопролол Бисопролол Верапамил Дилтиазем	Синергизм отрицательного хронотропного эффекта, замедление проведения	Выраженная синусовая брадикардия, отказ синусового узла, атриовентрикулярная блокада, особенно у пожилых, лиц женского пола, с брадикардией	Не рекомендованы для совместного применения. Корректировка дозы. Тщательный ЭКГ и клинический мониторинг

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
ААП класса III	Соталол Бретилий Нибентан Ибутилид Дофетилид Дронедарон	Синергизм в отношении удлинения интервала QT	Удлинение интервала QT, повышение риска TdP, синкопе	Противопоказаны для совместного приема. Амiodарон противопоказан в течение 4 ч после в/в введения ибутилида. Соталол можно назначить после отмены амiodарона через минимум трехкратное $t_{1/2}$
Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера (глифлозины)	Эмпаглифлозин Дапаглифлозин	Различные электрофизиологические эффекты*; возможное потенцирование антиаритмических эффектов за счет влияния на ионный гомеостаз миокарда	Потенциальный риск проаритмий*	Тщательное клиническое наблюдение, мониторинг ЭКГ и уровня электролитов (прежде всего, калия)
Другие препараты				
Антибактериальные препараты (макролиды, фторхинолоны)	Кларитромицин Эритромицин Моксифлоксацин Гатифлоксацин Спарфлоксацин	Ингибирование CYP3A4 и р-ГП, повышение токсичности амiodарона	Удлинение интервала QT, повышение риска TdP	Противопоказаны для совместного приема
Азольные противогрибковые средства	Пентамидин Итраконазол Кетоконазол			
Антибактериальные препараты (рифампицины)	Рифампицин	Мощный индуктор CYP3A4, увеличение $t_{1/2}$ амiodарона и ДЭА	Увеличение риска токсичности амiodарона	Коррекция дозы амiodарона. Тщательное клиническое наблюдение, мониторинг ЭКГ
Антидепрессанты (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина)	Амитриптилин Флуоксетин Циталопрам Эсциталопрам Хлорпромазин	Синергизм в отношении удлинения интервала QT, повышение токсичности амiodарона	Удлинение интервала QT, повышение риска TdP	Противопоказаны для совместного приема
Антипсихотические средства	Зипразидон Галоперидол Пимозид Фенотиазин Фенитоин			
Антиретровирусные препараты (ингибиторы протеазы, ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы)	Атазанавир Дуранавир Фозампренавир Индинавир Ампренавир Нелфинавир Лопинавир; Эфавиренз Рилпивирин	Вовлечение CYP450 и р-ГП, повышение плазменных концентраций	Удлинение интервала QT, повышение риска TdP	Не рекомендованы для совместного приема. Клинический и ЭКГ- мониторинг. Альтернативные схемы (ралтегравир, долутегравир).
	Ритонавир Индинавир	синергизм в отношении удлинения интервала QT. Повышение токсичности амiodарона	Повышенный риск токсичности обоих препаратов	Противопоказаны для совместного приема

1	2	3	4	5
Противовирусные препараты (ингибиторы протеазы/ингибиторы полимеразы вируса гепатита С)	Симепревир Софосбувир	Вытеснение амиодарона из связи с белками плазмы, повышение плазменной концентрации амиодарона	Риск тяжелой брадикардии, удлинения интервала QT, полиморфной желудочковой тахикардии и остановки сердца	Противопоказаны для совместного приема
Противомаларийные средства	Хинин Мефлохин Хлорохин	Синергизм в отношении удлинения интервала QT	Удлинение интервала QT, повышение риска TdP	Противопоказаны для совместного приема
Иммуносупрессанты	Циклоспорин	Общие пути метаболизма (вторичное ингибирование CYP3A4), повышение плазменных концентраций циклоспорина	Повышение риска нефротоксичности	Снижение дозы циклоспорина. Контроль плазменных концентраций циклоспорина, креатинина
Цитостатические препараты (антрациклины)	Доксорубицин	Ингибирование CYP2D6, CYP3A4 и р-ГП, повышение плазменных концентраций	Повышение токсичности доксирубина	Тщательное клиническое наблюдение, лабораторный мониторинг
Наркотические анальгетики	Фентанил	Субстрат CYP3A, увеличение кардиотоксичности амиодарона	Брадикардия, гипотензия, снижение сердечного выброса, синкопе	Тщательное клиническое наблюдение, мониторинг артериального давления, пульса
Секвестранты желчных кислот	Колестирамин	Снижение биодоступности амиодарона (за счет снижения энтерогепатической циркуляции), ускорение выведения амиодарона	Ускользание клинического эффекта амиодарона	Коррекция дозы амиодарона. Может использоваться для снижения токсичности амиодарона
Продукты питания	Грейпфрут, грейпфрутовый сок	Ингибирование CYP3A4 и синтеза ДЭА, повышение плазменных концентраций амиодарона, снижение – ДЭА	Изменение эффективности амиодарона. Снижение кардиотоксичности амиодарона *	Не рекомендован для совместного приема
Гипогликемические средства (агонисты рецепторов глюкогоноподобного пептида-1)	Эксенатид Лираглутид Дулаглутид Семаглутид Ликсисенатид	Синергизм в отношении кальциевого гомеостаза в миокарде *; возможное потенцирование антиаритмических эффектов. При потере веса – влияние на объем распределения амиодарона	Потенциальный риск TdP и тиреотоксикоза (при резкой и значительной потере веса) *	Тщательное клиническое наблюдение, мониторинг ЭКГ, электролитов (прежде всего, кальция), тиреотропного гормона, тироксина
Лекарства, приводящие к гипокалиемии и/или гипомагниемии	Диуретики Глюкокортикостероиды Тетракозактрин Амфотерицин Аминофиллин Теofilлин	Потенцирование проаритмических эффектов за счет ионного дисгомеостаза	Потенциальный риск проаритмий, в том числе TdP	Применение с осторожностью, клинический мониторинг, мониторинг ЭКГ, электролитов

Примечание. МНО – международное нормализованное отношение; НОАК – новые пероральные антикоагулянты; CYP – цитохром P450; р-ГП – Р-гликопротеин; t1/2 – время полувыведения; * – данные ограничены, требуются дополнительные экспериментальные и клинические исследования.

Таблица 3. Токсичность амиодарона и способы ее снижения [1–3, 27]

Table 3. Amiodarone toxicity and its management [1–3, 27]

Токсичность	Частота	Контролирование	Управление
1	2	3	4
Сердечная:	5 %		
гипотензия	Редко, особенно при в/в высоких дозах (полисорбат)	Контроль артериального давления во время в/в введения	Уменьшение скорости инфузии, прекращение при стойкой гипотензии
симптомная синусовая брадикардия	До 12,5 % пациентов	Контроль ЭКГ (ритм, ЧСС, интервал QTc), физикальный осмотр	Снижение дозы на 50 % (при ЧСС <40 ударов в мин) или отмена, установка ИВР или ИКД по показаниям
отказ синусового узла, атриовентрикулярная блокада 2-й и 3-й степени	Редко (0,3 %) и <2 % пациентов, соответственно		Снижение дозы или отмена препарата, установка ИВР или ИКД по показаниям
удлинение интервала QT (QTc муж >450 мс, жен >460 мс)	Часто (>10 %), риск возрастает при повышении дозы		Коррекция электролитов, снижение дозы или отмена препарата при QTc > 500 мс
TdP, асистолия	Редко (<1 %), риск возрастает при удлинении QTc более 500 мс или +60 мс к базовому	Контроль ЭКГ, уровня электролитов у групп высокого риска (пожилые, женщины, СН, гипокалиемия, гипомagneзиемия, гепаторенальный синдром, брадикардия, лекарственные взаимодействия)	Отмена препарата, назначение препаратов магния, установка ИВР или ИКД
Тиреоидная:			
гипотиреоз	1–32 % риск возрастает у лиц женского пола, при аутоиммунном тиреоидите (носители антител к тиреопероксидазе)	Контроль уровня тиреотропного гормона, тироксина исходно и каждые 6 месяцев (или чаще); эффективность антиаритмической терапии	Назначение левотироксина натрия; отмена препарата если применимо
тиреотоксикоз тип I	1–23 %, риск возрастает у мужчин, при патологии щитовидной железы (узловой зоб, болезнь Грейвса)		Назначение тиреостатиков (тирозол); отмена препарата, если применимо; тиреоидэктомия
тиреотоксикоз тип II	1–23 %, у пациентов без патологии щитовидной железы		Отмены амиодарона к.п. не требуется, назначение глюкокортикоидов (преднизолон 15-80 мг/сут)
Легочная:			
интерстициальное заболевание легких (легочный фиброз)	2–17 % (летальность до 10 %)	В случае начала или ухудшения кашля и/или одышки - рентгенография / компьютерная томография органов грудной клетки, спирометрия, ЭКГ	Отмена препарата, назначение глюкокортикоидов (преднизолон); кислородотерапия, искусственная вентиляция легких
острый респираторный дистресс синдром	<1 % (летальность 50 %)		

1	2	3	4
Гепатотоксичность: транзиторное повышение уровня печеночных трансаминаз хронический гепатит, цирроз печени, фульминантная печеночная недостаточность	15–30 %, чаще при высоких дозах, СН и патологии печени <3 % (летальность 10–20 %), чаще при в/в введении	Контроль активности АсАТ, АлАТ, уровня общего билирубина плазмы исходно и каждые 6 мес.	Снижение дозы или отмена препарата, или переход с в/в на <i>per os</i> (не выше 200 мг/сут) при повышении активности трансаминаз в 2 раза и более
Гастротоксичность (тошнота, анорексия)	До 30 %, часто на фоне нагрузочной дозы	Контроль симптомов, физикальный осмотр	Снижение дозы
Офтальмотоксичность: кератопатия (микродепозиты в роговице), отложение пигмента в хрусталике и/или сетчатке оптическая нейропатия	0–14 % Часто, 90 % случаев, дозозависимая <1 %, но серьезно (амавроз)	Офтальмоскопия, визометрия, фундоскопия	Отмены препарата не требуется, если зрение не нарушено Отмена препарата, неспецифическая терапия
Дерматотоксичность: фотосенсибилизация изменение цвета кожи на сине-серый оттенок	30–75 % пациентов 4–9 % пациентов	Само- и клинический осмотр кожи	Солнцезащитный крем, одежда, избегание чрезмерной инсоляции; снижение дозы / отмена препарата при косметическом дискомфорте
Нейротоксичность (периферическая нейропатия, тремор, атаксия, энцефалопатия, кошмарные сновидения, миопатия)	3–5 %	Контроль симптомов, неврологическое обследование	Снижение дозы или отмена препарата, назначение специфической терапии, физиотерапии, реабилитации

Примечание. ИВР – искусственный водитель ритма; СН – сердечная недостаточность; QTc – скорректированный интервал QT.

[40, 41]. Ключевые механизмы включают ингибирование фосфолипаз (A1, A2, C-γ1), что приводит к накоплению фосфолипидов в легочной ткани [42, 43] и ингибированию 3β-гидроксистероид-Δ24-редуктазы с последующим накоплением промежуточных метаболитов холестерина (зимо-стерол, десмо-стерол) [44].

Амиодарон и дисфункция митохондрий

Центральным звеном токсичности амиодарона является нарушение работы митохондриального аппарата. Амиодарон и ДЭА, изменяя мембранный потенциал митохондрий, приводят к их дисфункции и снижению синтеза АТФ [45, 46]. В кардиомиоцитах эта дисфункция коррелирует с угнетением экспрессии Sigmar1 – ключевого регулятора митохондриального гомеостаза [47]. Экспериментальные данные свидетельствуют, что дисфункция митохондрий является первич-

ным звеном в цепи событий, приводящих к апоптозу клеток легких, печени и миокарда [45–47].

Амиодарон и запрограммированная гибель клеток

Амиодарон индуцирует апоптоз кардиомиоцитов посредством блокады K⁺-каналов, связанных с KCNH2, деполяризации митохондрий и усиления генерации активных форм кислорода [47]. В легочной ткани амиодарон активирует преимущественно некротические пути, ДЭА – как некротические, так и апоптотические, о чем свидетельствует повышение экспрессии аннексина V и числа TUNEL-позитивных клеток [48]. Кроме того, препарат может ослаблять апоптоз эпителиальных клеток альвеол за счет ингибирования каспазы-3, что отражает сложный баланс про- и антиапоптотических эффектов [43]. Также показано, что амиодарон и ДЭА вызывают высвобождение цитохрома c из митохондрий, вы-

зывая апоптоз в линиях клеток как щитовидной железы, так и нетиреоидных. Важно отметить, что этот механизм не зависит от молекулы йода в структуре амиодарона и не связан с изменением экспрессии про- и антиапоптотических белков, таких как p53, Bcl-2, Bcl-xl или Bax [49].

Амиодарон и окислительный стресс

Токсичность амиодарона в определенной степени связана с активными формами кислорода и развитием окислительного стресса, что приводит к повреждению тканей легких и печени [38]. Кроме того, окислительный стресс является следствием прямого цитотоксического действия амиодарона [49, 50]. Поэтому предложено использовать мониторинг маркеров окислительного стресса для оценки токсичности препарата и назначать антиоксиданты в качестве протекторных агентов [38, 50].

Другие механизмы токсичности амиодарона

Современные исследования выявили также участие иммуноопосредованных реакций и активацию системы ангиотензинпревращающего фермента в патогенезе амиодарон-индуцированного поражения легких [51, 52]. Многогранность токсических эффектов амиодарона требует тщательного наблюдения за пациентами, разработки рекомендаций по их ранней диагностике и профилактики. Углубленное изучение молекулярных механизмов токсичности открывает перспективы для разработки эффективных стратегий повышения безопасности антиаритмической терапии.

Влияние метаболических нарушений на ФК, ФД и токсичность амиодарона

Высокая липофильность амиодарона делает его фармакокинетические параметры восприимчивыми к метаболическим нарушениям, характерным для ожирения, ДЛП и СД.

ДЛП

ДЛП, характеризующаяся аномальным уровнем липидов в составе липопротеинов крови, является важным фактором риска ССЗ атеросклеротического генеза и ассоциирована с высокой глобальной смертностью [18, 19, 53]. Наибольшие показатели смертности от ССЗ, связанных с метаболическими нарушениями, регистрируются в регионах Центральной Азии и Восточной Европы [19]. В России, по данным исследования ЭССЕ-РФ-3, гиперхолестеринемия (уровень общего холестерина (ОХС) $\geq 5,0$ ммоль/л) выявляется у 59 % населения, гипертриглицеридемия (уровень триглицеридов (ТГ) $\geq 1,7$ ммоль/л) – у 32 %, а повышение содержания липопротеинов

низкой плотности ($\geq 3,0$ ммоль/л) – у 69 % [53]. Значимыми факторами риска развития ДЛП являются пожилой возраст, СД 2 типа (СД2Т), ожирение, артериальная гипертензия и полиморбидность [53–55]. Все это указывает на высокую вероятность исходных нарушений липидного обмена у пациентов, получающих амиодарон.

Липофильность амиодарона обуславливает его сложную взаимосвязь с ДЛП. Экспериментальные и клинические исследования выявили повышение концентраций амиодарона и ДЭА в плазме крови (особенно при гипертриглицеридемии) [21, 22, 56, 57] и их флуктуации [20]. Данный феномен объясняется двумя взаимосвязанными механизмами: снижением системного клиренса вследствие ингибирования CYP3A1/2 и CYP2C11 [56, 57] и усиленным связыванием с богатыми ТГ липопротеинами (хиломикронами, липопротеины низкой и очень низкой плотности) [21, 58]. Последнее также ассоциировано со снижением не связанной фракции препарата в плазме [56, 57] и объема распределения [56–58]. Парадоксально, но уменьшение свободной фракции амиодарона при ДЛП компенсируется двукратным увеличением его тканевой концентрации в миокарде [22, 56] за счет рецептор-опосредованного захвата липопротеинов (через рецепторы липопротеинов очень низкой плотности, для которых характерен высокий уровень экспрессии в кардиомиоцитах), содержащих амиодарон [22, 58]. Данный механизм может потенцировать как терапевтический эффект, так и кардиотоксичность препарата.

Фармакодинамические исследования на моделях гиперлипидемии демонстрируют дозозависимое увеличение интервалов QTc и PR на 30–70 %, коррелирующих с концентрацией амиодарона в плазме и миокарде, а также соотношением ОХС/ТГ. Примечательно, что при дозах 25–50 мг/кг наблюдается линейная зависимость, тогда как при 50–100 мг/кг кинетика становится нелинейной (из-за перенасыщения путей элиминации) независимо от липидного статуса [22]. Клинически значимая корреляция между уровнем ТГ и отношением концентрация/доза ($r_s = 0,541$, $p < 0,001$) подтверждает роль ДЛП в модуляции терапевтического окна амиодарона [21]. Длительная терапия амиодароном усугубляет эти взаимодействия посредством изменения липидного спектра (снижение концентрации ТГ, повышение содержания ОХС, липопротеинов высокой плотности) и увеличения уровня предшественников холестерина [40, 44, 59–61]. Эти изменения требуют динамического наблюдения для уменьшения риска кардиотоксичности.

Тканеспецифическая кумуляция амиодарона при ДЛП отличается неравномерным распреде-

лением. Помимо большего накопления амиодарона в миокарде, она ассоциирована с повышением концентрации препарата и ДЭА в печени (в 2,5 и 1,9 раза соответственно) [56], что может усиливать риск гепатотоксичности. Напротив, в легких (основной мишени токсичности) концентрация препаратов при ДЛП снижена (на 47 %) [56]. В жировой ткани и щитовидной железе значимых изменений концентрации амиодарона и ДЭА не выявлено [56].

Клинически значимым аспектом является отсутствие корреляции между уровнем ОХС и амиодарона в плазме крови, которая зависит исключительно от богатых ТГ липопротеинов (независимо от приема статинов или индекса массы тела (ИМТ)) [21]. Интересно, что комбинация амиодарона со статинами и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента не показала позитивного влияния на риск внезапной сердечной смерти при СН [62].

Все это требует пересмотра традиционных подходов к оценке липидного спектра у пациентов, получающих амиодарон, и разработки междисциплинарных рекомендаций для оптимизации терапии. Клинически, ДЛП повышает риски гепатотоксичности и проаритмии, что подчеркивает необходимость более тщательного клинического наблюдения и контроля концентрации амиодарона (и ДЭА) у данных пациентов. Персонализация доз на основе математических моделей, учитывающих липидный профиль пациентов, может стать ключевым инструментом повышения безопасности терапии.

Учитывая тесную взаимосвязь ДЛП с ожирением, представляется важным анализ влияния избыточной массы тела на фармакологические свойства и токсичность амиодарона.

Ожирение

Ожирение, определяемое при индексе массы тела (ИМТ) более 30 кг/м², в XXI веке приобрело масштабы глобальной эпидемии и стало настоящим вызовом общественному здравоохранению. На 2021 г. в мире зарегистрировано более 1 млрд человек с ожирением, а к 2050 г. ожидается, что их количество увеличится до 2,3 млрд [63]. В России, по данным исследования ЭССЕ-РФ-3, распространенность ожирения достигает 35,2 % по критерию ИМТ и 50 % при учете абдоминального ожирения (окружность талии ≥ 102 см для мужчин и ≥ 88 см для женщин) [64]. Клиническая значимость этой проблемы обусловлена четкой ассоциацией с сердечно-сосудистой смертностью [19], повышенным риском аритмий (особенно ФП) [65] и частой коморбидностью с ДЛП, СД2Т, артериальной гипертензией [53, 64]. Таким обра-

зом, «портрет» пациента на терапии амиодароном также включает данное нарушение метаболизма.

Как ключевой компонент метаболического синдрома, ожирение оказывает многокомпонентное влияние на ФК амиодарона, преимущественно за счет снижения системного клиренса препарата, что приводит к повышению его плазменной концентрации и системной экспозиции [66, 67]. Экспериментальные данные на моделях ожирения демонстрируют дисрегуляцию изоформ цитохрома P450: подавление CYP3A1 и CYP2C11 при одновременной индукции CYP2D1, что обуславливает замедление биотрансформации амиодарона и ДЭА [66, 68]. Н. Fukuchi et al. разработали математическую модель и показали, что клиренс амиодарона у пациентов с ИМТ более 25 кг/м² снижается на 22,3 % [67]. Это приводит к уменьшению отношения тканевых концентраций амиодарона в миокарде и легких к плазменным, а также значительному уменьшению соотношения ДЭА/амиодарон в плазме [66]. Данный феномен объясняется повышенным связыванием препарата с богатыми ТГ липопротеинами, концентрация которых увеличена при ожирении [56, 58, 68], и усиленным депонированием амиодарона в жировой ткани на третьем этапе компартментализации. В результате у пациентов с различным объемом жировой ткани наблюдается вариабельность объема распределения (~ 356 %) и плазменных концентраций (~ 30 %) [67]. Однако несмотря на увеличение концентрации амиодарона в плазме крови, доля его несвязанной фракции снижается [66], что потенциально уменьшает фармакологическую активность. В экспериментальных моделях ожирения показано замедление времени достижения максимальной концентрации амиодарона и ДЭА в миокарде (до 3–6 ч), что клинически может приводить к задержке наступления антиаритмического эффекта [66].

Клинические исследования демонстрируют противоречивые данные по клинической эффективности амиодарона. В работе С. Ligerio et al. повышенный ИМТ ассоциирован с уменьшением эффективности амиодарона в восстановлении синусового ритма у пациентов с персистирующей формой ФП (отношение шансов 0,91, 95 % доверительный интервал 0,85–0,97; $p < 0,001$), что указывает на обратную отрицательную зависимость между ИМТ и эффективностью фармакологической кардиоверсии [23]. Сниженная эффективность амиодарона показана также в лечении желудочковой экстрасистолии у пациентов с метаболическим синдромом [69]. В клиническом случае, описанном V.K. Le et al., успешная фармакологическая кардиоверсия ФП у пациента с морбидным ожирением (ИМТ = 66 кг/м²) потре-

бовала сверхвысокой дозы амиодарона (8000 мг, 32,65 мг/кг) для достижения концентрации $\sim 4,0$ ммоль/л в плазме [70], которая признана пороговой для токсичности и эффективности [33, 34]. Однако пациент испытал проявление кардиотоксичности амиодарона в виде кратковременного и самолимитирующегося эпизода отказа синусового узла с паузами до 4 с. Авторы подчеркивают необходимость контроля плазменного уровня препарата при ожирении, учитывая его быстрое перераспределение из сосудистого компартмента в жировые депо [70], а также оптимизации режима дозирования: короткого периода насыщения с болюсным введением амиодарона (до 30 мг/кг), что минимизирует риск токсичности при сохранении эффективности [33, 34, 70].

В то же время другие исследования не подтверждают снижения эффективности амиодарона при ожирении. A. Ornelas-Loredo et al. продемонстрировали, что оно снижает эффективность ААП класса I (флекаинид, дизопирамид), но не препаратов класса III (амиодарон, дронадарон) в лечении ФП [71]. Это противоречит текущим клиническим рекомендациям Европейского общества кардиологов, предписывающим приоритет ААП класса I перед ААП класса III при ФП [17]. R. Sha et al. аргументируют целесообразность применения амиодарона в этой популяции, ссылаясь на его пролонгированный эффект и устойчивость к вегетативной дисрегуляции, характерной для пациентов с ожирением [72].

Особого внимания заслуживает проблема токсичности амиодарона у пациентов с ожирением. H. Koike et al. идентифицировали его как важный фактор риска интерстициальной пневмонии при длительной терапии амиодароном по поводу рефрактерной ФП [73]. Это наблюдение представляется интересным, поскольку ожирение часто ассоциировано с гиперхолестеринемией, при которой концентрации амиодарона в легких меньше, чем при нормолипидемии [56], в то время как полученные H. Koike et al. результаты демонстрируют обратное. Данное противоречие можно объяснить дизайном экспериментов: в работе A. Shayeganpour et al. [56] изучалась фармакокинетика амиодарона при однократном введении, тогда как в исследовании H. Koike et al. [73] пациенты получали длительную терапию. R. Colby et al. заключают, что лица с ожирением имеют более пролонгированный период проявлений легочной токсичности из-за постепенного высвобождения амиодарона из жировых депо, что приводит к более длительному повышению концентрации препарата в плазме по сравнению с пациентами с нормальным ИМТ. Авторы рекомендуют учитывать данное обстоятельство при

лечении легочной токсичности, предлагая постепенное снижение дозы глюкокортикоидов у пациентов с ожирением [74].

Кроме того, два клинических случая описали развитие амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза у пациентов с ожирением после бариатрических операций [75, 76]. Это явление также может быть связано с мобилизацией препарата из жировых депо в процессе снижения веса, что приводит к увеличению его плазменной концентрации. Эти данные подчеркивают необходимость тщательного контроля и коррекции дозы амиодарона при изменениях массы тела [75, 76]. Некоторые исследователи, однако, отрицают прямую связь между концентрацией амиодарона в плазме или тканях и его токсичностью при ожирении [77, 78].

Решение данных противоречий требует комплексной интеграции методов математического моделирования, фармакогенетики и проспективных клинических исследований, направленных на установление пороговых концентраций амиодарона для пациентов с разной степенью ожирения, разработку алгоритмов дозирования с учетом ИМТ, липидного профиля и полиморфизмов CYP450, а также оценку безопасности стратегий «нагрузочных доз» при разных фенотипах ожирения.

СД2Т

Еще одной эпидемией, вносящей значимый вклад в глобальную смертность, является СД2Т. В 2021 г. распространенность СД в мире достигла 529 млн случаев, а к 2050 г. прогнозируется увеличение этого показателя до 1,31 млрд [79]. В России, по данным Федерального регистра СД, на начало 2023 г. зарегистрировано 4,96 млн пациентов с диабетом, из которых 92,3 % (4,6 млн) составляют больные СД2Т [80]. Диагностическими критериями СД является содержание глюкозы в плазме крови натощак ≥ 7 ммоль/л, глюкозы в плазме через 2 ч в ходе перорального глюкозотолерантного теста $\geq 11,1$ ммоль/л или глюкозы в плазме при случайном измерении $\geq 11,1$ ммоль/л, гликированного гемоглобина $\geq 6,5$ % [81, 82]. СД2Т часто ассоциирован с ожирением, ДЛП и другими нарушениями метаболизма, а также является независимым фактором риска ИБС, НРС и внезапной сердечной смерти [53, 62, 64, 65, 79]. Неудивительно, что в метаанализе J.C. Claro et al., исследовавшим влияние амиодарона на внезапную сердечную смерть, от 12 до 30 % пациентов имели СД2Т [7].

Несмотря на клиническую значимость амиодарона в лечении НРС у пациентов с СД, прямые экспериментальные исследования его ФК у этих

людей отсутствуют. Однако СД изменяет углеводный, липидный и белковый обмен, а также системы, регулирующие эти биохимические пути, прежде всего связанные с транспортом и биотрансформацией лекарств. Следовательно, ожидается, что при СД могут быть изменения ФК и ФД [83]. Так, инсулинорезистентность, ключевой компонент СД2Т, ассоциирована с ДЛП и повышенным уровнем свободных жирных кислот, что способствует изменению объема распределения амиодарона за счет усиления связывания с богатыми ТГ липопротеинами [84]. Хроническая гипергликемия индуцирует конформационные изменения белков плазмы, включая альбумин, что уменьшает его связывающую способность [84] и потенциально увеличивает свободную фракцию препарата и риск токсичности. Кроме того, СД, особенно в сочетании с ожирением, подавляет активность CYP3A4 и CYP2C8 [84], метаболизирующих амиодарон, что может приводить к замедлению клиренса, кумуляции препарата и его метаболита ДЭА.

СД2Т оказывает комплексное влияние на фармакодинамику амиодарона через несколько механизмов. Окислительный стресс, вызванный гипергликемией и гиперинсулинемией, индуцирует генерацию активных форм кислорода, нарушает функцию Ca^{2+} каналов и митохондриальный гомеостаз кардиомиоцитов [85], что может влиять на антиаритмическую активность препарата. Эти изменения усугубляются диабетической кардиомиопатией, характеризующейся липотоксичностью, структурным ремоделированием миокарда и автономной нейропатией, что создает предпосылки для развития аритмий, резистентных к стандартной терапии [85].

Клинические исследования демонстрируют противоречивые данные об эффективности ААП (включая амиодарон) при СД2Т. Родственный амиодарону дронадарон показал увеличение числа госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых причин или смерти у больных СД2Т по сравнению с пациентами без диабета [86]. Экспериментальные данные на моделях диабетических крыс демонстрируют снижение антиаритмического эффекта блокаторов Na^+ (флекаинид), K^+ (E-4031) и Ca^{2+} -каналов (верапамил), что авторы связывают с нарушением их биотрансформации, а не с повышением чувствительности миокарда диабетических крыс к аритмогенному эффекту адреналина [87]. Клинически это коррелирует с замедленным ответом на лечение амиодароном пациентов с СД2Т и пароксизмальной формой ФП [26], в том числе после операции аортокоронарного шунтирования [25]. Однако авторы предполагают, что данное наблюдение обуслов-

лено диабетической кардиальной нейропатией, что требует, с одной стороны, коррекции нагрузочной дозы, а с другой – важность учета СД при проведении клинических исследований [25, 26]. В то же время некоторые исследования показывают сопоставимую эффективность препарата у пациентов с диабетом и без него [88].

СД2Т ассоциирован с беспрецедентными ятрогенными рисками при применении амиодарона. Крупное исследование выявило его синергизм с производными сульфонилмочевины в провокации тяжелой гипогликемии, особенно при использовании высоких доз амиодарона или длительной терапии [89]. Кроме того, у пациентов с СД2Т чаще регистрируются амиодарон-индуцированные осложнения, такие как легочная токсичность [113, 114] и прогрессирование фиброза печени до стадии цирроза [92]. Способность СД2Т влиять на ФК и ФД амиодарона на различных уровнях диктует необходимость проведения проспективных клинических исследований и создания алгоритмов дозирования для этой группы пациентов. Пока этого не сделано, тщательное наблюдение за больными и контроль концентрации препарата в плазме могут оказаться весьма полезными.

Таким образом, дислипидемия, ожирение и СД2Т способны значимо влиять на ФК и ФД препарата, что требует особого внимания клиницистов и дальнейшего изучения. Однако нельзя недооценивать еще одно патологическое состояние, присущее пациентам на терапии амиодароном.

Хроническая СН и печеночный метаболизм

Современные клинические исследования [8–12] выявили парадоксальное увеличение неаритмической (общей) смертности у пациентов с СН, получающих амиодарон, несмотря на его доказанную антиаритмическую эффективность. Этот феномен, по мнению большинства исследователей, связан с кумулятивной токсичностью препарата, реализующейся через сложные мультиорганные взаимодействия [9–11].

У пациентов с СН со сниженной фракцией выброса (СНсСФВ) негативные эффекты амиодарона реализуются через несколько взаимосвязанных механизмов. Во-первых, препарат способен индуцировать полиорганное поражение, включая легочную токсичность, гепатотоксичность и дисфункцию щитовидной железы. Эти осложнения потенцируют декомпенсацию СН и повышают риск фатальных исходов [14, 93]. Во-вторых, электрофизиологические свойства препарата могут провоцировать электромеханическую диссоциацию и нарушения проводимости (особенно у пациентов с выраженной СН, при которой ком-

плекс QRS исходно расширен) [94]. Эти эффекты усиливаются на фоне электролитного дисбаланса (в том числе в результате приема диуретиков) и лекарственных взаимодействий (например, с дигоксином) [95]. В-третьих, отрицательное инотропное действие при в/в введении высоких доз амиодарона может дополнительно уменьшить ФВ левого желудочка, особенно у пациентов с исходно сниженным сердечным выбросом и повышенным давлением его наполнения [93, 96]. У больных с устойчивыми желудочковыми тахикардиями, которым обычные ИКД заменены на сердечную ресинхронизирующую терапию, прием амиодарона коррелировал с меньшим сужением QRS, уменьшением ФВ левого желудочка и повышенной смертностью [12]. Наконец, амиодарон и ДЭА нарушают функцию митохондрий, снижая синтез АТФ, что способствует цитотоксичности на фоне общей энергетической депривации, обусловленной СН [45, 46].

Ключевым патогенетическим звеном токсичности амиодарона при СН может выступать нарушение печеночного метаболизма при кардиогепатическом синдроме – комплексе взаимосвязанных нарушений функции печени и сердца. При СНсСФВ снижение перфузии печени, ее венозная гиперемия, окислительный стресс и воспаление приводят к структурно-функциональной перестройке гепатоцитов и развитию кардиогепатического синдрома [97]. Его проявления, обозначаемые как кардиогенное острое повреждение печени (гипоксический гепатоз) и/или застойная гепатопатия, сопровождаются повышением активности таких маркеров холестаза, как щелочная фосфатаза и гамма-глутамилтранспептидаза, содержания билирубина, а также гипоальбуминемией, которые служат значимыми предикторами неблагоприятных исходов [98]. Это сложное взаимодействие подчеркивает важность контроля функции печени у пациентов с СНсСФВ, поскольку ее дисфункция не только отражает тяжесть СН, но и способствует прогрессированию последней [97].

Печеночная недостаточность при кардиогепатическом синдроме нарушает обезвреживание ксенобиотиков, включая амиодарон, что создает порочный круг: полипрагмазия (типичная для СН) вместе с прямой цитотоксичностью амиодарона усиливают нагрузку на печень, дисфункция которой усугубляет нарушения работы сердца. Дополнительными факторами выступают снижение объема распределения (вследствие гипоальбуминемии) и нарушение депонирования препарата из-за гипоперфузии, что наряду с замедлением элиминации увеличивает накопление амиодарона и/или ДЭА в тканях. Все это в конеч-

ном счете приводит к энергетическому дефициту, активации апоптоза или некрозу клеток. Важно отметить, что восстановление перфузии после имплантации устройств (сердечные насосы, ИКД) или трансплантации сердца может спровоцировать «рикошетную» токсичность за счет резкого перераспределения препарата и усиления окислительного стресса. Многообещающие данные получены при использовании дапаглифлозина и сакубитрила/валсартана, улучшающих функцию как сердца, так и печени [99, 100]. Эти подходы открывают пути для прерывания патогенетических циклов кардиогепатического синдрома и оптимизации безопасности антиаритмической терапии.

Таким образом, выявленная повышенная смертность, связанная с наивысшей степенью токсичности амиодарона на фоне СНсСФВ, обусловлена взаимным отягощением измененной ФК препарата и прогрессирующей полиорганной дисфункции. Оптимизация терапии амиодароном у данных пациентов требует тщательного контроля функции печени (печеночные пробы, показатели синтетической функции), электрофизиологических показателей, клинико-лабораторных признаков декомпенсации, а также проведения проспективных клинических исследований и разработки персонализированных подходов к дозированию амиодарона. Особая настороженность требуется при восстановлении перфузии, комбинации с другими гепатотоксичными препаратами и у пациентов с выраженной гипоальбуминемией.

Заключение и дальнейшие перспективы

Амиодарон остается ценным ААП, но его эффективность и токсичность могут быть скомпрометированы при определенных клинических сценариях, включая ожирение, СД, ДЛП и другие патологические состояния, нарушающие его печеночный метаболизм, распределение и элиминацию. Как показано в настоящем обзоре, ДЛП увеличивает связывание амиодарона с липопротеинами, изменяя его распределение в тканях и потенциально усиливая кардиотоксичность и гепатотоксичность. Ожирение снижает клиренс препарата из-за подавления CYP450 и изменяет объем распределения за счет отложения в жировой ткани, что приводит к непредсказуемым изменениям концентрации в плазме и тканях, predisposing к легочной токсичности и сниженной эффективности. СД2Т усугубляет окислительный стресс и митохондриальную дисфункцию, что может снизить антиаритмический эффект амиодарона. Дисфункция печени на фоне кардиогепатического синдрома требует особого внимания.

патического синдрома способствует накоплению препарата в тканях и полиорганной токсичности.

Клинические последствия подчеркивают необходимость создания персонализированных стратегий дозирования амиодарона с учетом ИМТ, липидного профиля, коморбидной патологии, более тщательного контроля функций органов-мишеней, токсичности у пациентов с метаболическими нарушениями, а также, на индивидуальной основе, концентрации препарата в плазме крови. Пробелы в исследованиях включают ограниченные данные по ФК, специфичной для СД2Т, фармакогеномным влияниям (например, полиморфизмы CYP2C8/CYP3A4) и отсутствие проспективных клинических работ по изучению эффективности и безопасности амиодарона у людей с нарушениями метаболизма. Будущие направления подразумевают математическое моделирование ФК амиодарона, открытие биомаркеров для раннего выявления токсичности и проведение проспективных клинических исследований препарата в когортах лиц с метаболическими нарушениями. Пока этого не сделано, клиницистам следует учитывать изложенные данные при назначении амиодарона, взвешивать пользу и риски и, назначая препарат, тщательнее наблюдать за пациентами с нарушениями метаболизма на предмет возможных проявлений токсичности, которые могут ограничить его эффективность.

Список литературы / References

1. Hamilton D.Sr., Nandkeolyar S., Lan H., Desai P., Evans J., Hauschild C., Choksi D., Abudayyeh I., Contractor T., Hilliard A. Amiodarone: a comprehensive guide for clinicians. *Am. J. Cardiovasc. Drugs*. 2020;20(6):549–558. doi: 10.1007/s40256-020-00401-5
2. Șorodoc V., Indrei L., Dobroghii C., Asaftei A., Ceasovschiu A., Constantin M., Lionte C., Morărașu B.C., Diaconu A.D., Șorodoc L. Amiodarone therapy: updated practical insights. *J. Clin. Med*. 2024;13(20):6094. doi: 10.3390/jcm13206094
3. Mujović N., Dobrev D., Marinković M., Russo V., Potpara T.S. The role of amiodarone in contemporary management of complex cardiac arrhythmias. *Pharmacol. Res.* 2020;151:104521. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104521
4. Zimetbaum P. Antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation. *Circulation*. 2012;125(2):381–389. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.019927
5. Dan G.A., Martinez-Rubio A., Agewall S., Boriani G., Borggrefe M., Gaita F., van Gelder I., Gorenek B., Kaski J.C., Kjeldsen K., ... ESC Scientific Document Group. Antiarrhythmic drugs-clinical use and clinical decision making: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Cardiovascular Pharmacology, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (ISCP). *Europace*. 2018;20(5):731–732an. doi: 10.1093/europace/eux373
6. Allen LaPointe N.M., Dai D., Thomas L., Piccini J.P., Peterson E.D., Al-Khatib S.M. Antiarrhythmic drug use in patients <65 years with atrial fibrillation and without structural heart disease. *Am. J. Cardiol*. 2015;115(3):316–322. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.11.005
7. Claro J.C., Candia R., Rada G., Baraona F., Larrondo F., Letelier L.M. Amiodarone versus other pharmacological interventions for prevention of sudden cardiac death. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2015;2015(12):CD008093. doi: 10.1002/14651858.CD008093.pub2
8. Gopinathannair R., Pothineni N.V.K., Trivedi J.R., Roukoz H., Cowger J., Ahmed M.M., Bhan A., Ravichandran A., Bhat G., Al Ahmad A., ... Lakkireddy D. Amiodarone use and all-cause mortality in patients with a continuous-flow left ventricular assist device. *J. Am. Heart Assoc*. 2022;11(11):e023762. doi: 10.1161/JAHA.121.023762
9. Bardy G.H., Lee K.L., Mark D.B., Poole J.E., Packer D.L., Boineau R., Domanski M., Troutman C., Anderson J., Johnson G., ... Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N. Engl. J. Med*. 2005;352(3):225–237. doi: 10.1056/NEJMoa043399
10. Baker W.L., Jennings D.L. Pre-cardiac transplant amiodarone use increases postoperative mortality: a meta-analysis. *Ann. Pharmacother*. 2016;50(6):514–515. doi: 10.1177/1060028016645117
11. Cooper L.B., Mentz R.J., Edwards L.B., Wilk A.R., Rogers J.G., Patel C.B., Milano C.A., Hernandez A.F., Stehlik J., Lund L.H. Amiodarone use in patients listed for heart transplant is associated with increased 1-year post-transplant mortality. *J. Heart Lung Transplant*. 2017;36(2):202–210. doi: 10.1016/j.healun.2016.07.009
12. Adelstein E.C., Althouse A.D., Davis L., Schwartzman D., Bazaz R., Jain S., Wang N., Saba S. Amiodarone is associated with adverse outcomes in patients with sustained ventricular arrhythmias upgraded to cardiac resynchronization therapy-defibrillators. *J. Cardiovasc. Electrophysiol*. 2019;30(3):348–356. doi: 10.1111/jce.13828
13. Xia Y., Forest S., Friedmann P., Chou L.C., Patel S., Jorde U., Goldstein D. Factors associated with prolonged survival in left ventricular assist device recipients. *Ann. Thorac. Surg*. 2019;107(2):519–526. doi: 10.1016/j.athoracsur.2018.08.054
14. Al-Hiari M., Abumuhfouz M., Kayaali L., Panta U., Rueda Rios C. A fatal consequence: amiodarone-induced multiorgan toxicity. *Cureus*. 2024;16(6):e62260. doi: 10.7759/cureus.62260

15. Panchal A.R., Berg K.M., Kudenchuk P.J., Del Rios M., Hirsch K.G., Link M.S., Kurz M.C., Chan P.S., Cabañas J.G., Morley P.T., Hazinski M.F., Donnino M.W. 2018 American Heart Association Focused Update on Advanced Cardiovascular Life Support Use of Antiarrhythmic Drugs During and Immediately After Cardiac Arrest: An Update to the American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2018;138(23):e740–e749. doi: 10.1161/CIR.0000000000000613
16. Zeppenfeld K., Tfelt-Hansen J., de Riva M., Winkel B.G., Behr E.R., Blom N.A., Charron P., Corrado D., Dagres N., de Chillou C., ... ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur. Heart J.* 2022;43(40):3997–4126. doi: 10.1093/eurheartj/ehac262
17. van Gelder I.C., Rienstra M., Bunting K.V., Casado-Arroyo R., Caso V., Crijns H.J.G.M., De Potter T.J.R., Dwight J., Guasti L., Hanke T., ... ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. Heart J.* 2024;45(36):3314–3414. doi: 10.1093/eurheartj/ehae176
18. Chew N.W.S., Ng C.H., Tan D.J.H., Kong G., Lin C., Chin Y.H., Lim W.H., Huang D.Q., Quek J., Fu C.E., ... Muthiah M.D. The global burden of metabolic disease: Data from 2000 to 2019. *Cell Metab.* 2023;35(3):414–428. doi: 10.1016/j.cmet.2023.02.003
19. Chen H., Liu L., Wang Y., Hong L., Zhong W., Lehr T., Bragazzi N.L., Tang B., Dai H. Burden of cardiovascular disease attributable to metabolic risks in 204 countries and territories from 1990 to 2021. *Eur. Heart J. Qual. Care Clin. Outcomes*. 2024;11(4):467–476. doi: 10.1093/ehjqcco/qcae090
20. Uno T., Sakakura K., Mukai Y., Takada M., Noda T., Kusano K., Hayakawa N. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of amiodarone in patients with hypertriglyceridemia: Two case reports. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2022;60(12):515–520. doi: 10.5414/CP204247
21. Hashimoto N., Doki K., Kawano S., Aonuma K., Ieda M., Homma M. Increased serum amiodarone concentration in hypertriglyceridemic patients: Effects of drug distribution to serum lipoproteins. *Clin. Transl. Sci.* 2022;15(3):771–781. doi: 10.1111/cts.13199
22. Hamdy D.A., Brocks D.R. Experimental hyperlipidemia causes an increase in the electrocardiographic changes associated with amiodarone. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2009;53(1):1–8. doi: 10.1097/FJC.0b013e31819359d1
23. Ligeró C., Riera P., El-Amrani A., Bazan V., Guerra J.M., Herraez S., Viñolas X., Alegret J.M. Impact of body mass index in the cardioverter efficacy of amiodarone in persistent atrial fibrillation. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2024;17(6):693. doi: 10.3390/ph17060693
24. Le V.K., Kavanagh K.M., Raj S.R., Pollak P.T. Tolerance of high-dose oral amiodarone for cardioversion of atrial flutter. *CJC Open*. 2022;4(8):724–728. doi: 10.1016/j.cjco.2022.04.006
25. Tamim M., Erdil N., Demirkilic U., Cetin L., Sener E., Tatar H. The response to antiarrhythmia therapy with amiodarone in diabetic patients undergoing coronary artery bypass grafting. *The Internet Journal of Cardiology*. 2001;01(02). doi: 10.5580/20B4
26. Iervasi G., Clerico A., Bonini R., Nannipieri M., Manfredi C., Sabatino L., Biagini A., Donato L. Effect of antiarrhythmic therapy with intravenous loading dose of amiodarone: evidence for an altered response in diabetic patients. *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.* 1998;18(3):109–120.
27. Colunga Biancatelli R.M., Congedo V., Calvosa L., Ciacciarelli M., Polidoro A., Iuliano L. Adverse reactions of Amiodarone. *J. Geriatr. Cardiol.* 2019;16(7):552–566. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2019.07.004
28. Gelman I., Sharma N., Mckeeman O., Lee P., Campagna N., Tomei N., Baranchuk A., Zhang S., El-Diasty M. The ion channel basis of pharmacological effects of amiodarone on myocardial electrophysiological properties, a comprehensive review. *Biomed. Pharmacother.* 2024;174:116513. doi: 10.1016/j.biopha.2024.116513
29. Kodama I., Kamiya K., Toyama J. Cellular electropharmacology of amiodarone. *Cardiovasc. Res.* 1997;35(1):13–29. doi: 10.1016/s0008-6363(97)00114-4
30. Kodama I., Kamiya K., Toyama J. Amiodarone: ionic and cellular mechanisms of action of the most promising class III agent. *Am. J. Cardiol.* 1999;84(9A):20R–28R. doi: 10.1016/s0002-9149(99)00698-0
31. Vassallo P., Trohman R.G. Prescribing amiodarone: an evidence-based review of clinical indications. *JAMA*. 2007;298(11):1312–1322. doi: 10.1001/jama.298.11.1312
32. Drouin E., Lande G., Charpentier F. Amiodarone reduces transmural heterogeneity of repolarization in the human heart. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998;32(4):1063–1067. doi: 10.1016/s0735-1097(98)00330-1
33. Latini R., Tognoni G., Kates R.E. Clinical pharmacokinetics of amiodarone. *Clin. Pharmacokinetics*. 1984;9(2):136–156. doi: 10.2165/00003088-198409020-00002
34. Freedman M.D., Somberg J.C. Pharmacology and pharmacokinetics of amiodarone. *J. Clin. Pharmacol.* 1991;31(11):1061–1069. doi: 10.1002/j.1552-4604.1991.tb03673.x
35. Plomp T.A., Wiersinga W.M., van Rossum J.M., Maes R.A. Pharmacokinetics and body distribution of amiodarone and desethylamiodarone in rats after oral administration. *In Vivo*. 1987;1(5):265–279.

36. Somani P. Basic and clinical pharmacology of amiodarone: relationship of antiarrhythmic effects, dose and drug concentrations to intracellular inclusion bodies. *J. Clin. Pharmacol.* 1989;29(5):405–412. doi: 10.1002/j.1552-4604.1989.tb03352.x
37. Connolly S.J., Gupta R.N., Hoffert D., Roberts R.S. Concentration response relationships of amiodarone and desethylamiodarone. *Am. Heart J.* 1988;115(6):1208–1213. doi: 10.1016/0002-8703(88)90010-5
38. Vereckei A., Blazovics A., Gyorgy I., Feher E., Toth M., Szenasi G., Zsinka A., Foldiak G., Feher J. The role of free radicals in the pathogenesis of amiodarone toxicity. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 1993;4(2):161–177. doi: 10.1111/j.1540-8167.1993.tb01220.x
39. Ibrahim Fouad G., R Mousa M. The protective potential of alpha lipoic acid on amiodarone-induced pulmonary fibrosis and hepatic injury in rats. *Mol. Cell. Biochem.* 2021;476(9):3433–3448. doi: 10.1007/s11010-021-04173-7
40. Thu N.Q., Oh J.H., Tien N.T.N., Park S.M., Yen N.T.H., Phat N.K., Hung T.M., Nguyen H.T., Nguyen D.N., Yoon S., Kim D.H., Long N.Ph. The lipidome landscape of amiodarone toxicity: an in vivo lipid-centric multi-omics study. *bioRxiv.* 2025;2025.01.21.633980. doi: 10.1101/2025.01.21.633980
41. Hubel E., Fishman S., Holopainen M., Käkälä R., Shaffer O., Hourli I., Zvibel I., Shibolet O. Repetitive amiodarone administration causes liver damage via adipose tissue ER stress-dependent lipolysis, leading to hepatotoxic free fatty acid accumulation. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2021;321(3):G298–G307. doi: 10.1152/ajpgi.00458.2020
42. Martin W.J. 2nd, Kachel D.L., Vilen T., Nata- rajan V. Mechanism of phospholipidosis in amiodarone pulmonary toxicity. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1989;251(1):272–278.
43. Kapatou E., Skyras A., Agelaki M.G., Pantos C., Kolettis T.M., Malamou-Mitsi V. Amiodarone attenuates apoptosis, but induces phospholipidosis in rat alveolar epithelial cells. *J. Physiol. Pharmacol.* 2010;61(6):671–677.
44. Simonen P., Lommi J., Lemström K., Tolva J., Sinisalo J., Gylling H. Amiodarone accumulates two cholesterol precursors in myocardium: A controlled clinical study. *J. Intern. Med.* 2023;294(4):506–514. doi: 10.1111/joim.13693
45. Bolt M.W., Card J.W., Racz W.J., Brien J.F., Massey T.E. Disruption of mitochondrial function and cellular ATP levels by amiodarone and N-desethylamiodarone in initiation of amiodarone-induced pulmonary cytotoxicity. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2001;298(3):1280–1289.
46. Bețiu A.M., Chamkha I., Gustafsson E., Meijer E., Avram V.F., Åsander Frostner E., Ehinger J.K., Petrescu L., Muntean D.M., Elmer E. Cell-permeable succinate rescues mitochondrial respiration in cellular models of amiodarone toxicity. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(21):11786. doi: 10.3390/ijms222111786
47. Liang H., Li H., Li F., Xiong X., Gao Y. Amiodarone advances the apoptosis of cardiomyocytes by repressing sigmar1 expression and blocking KC-NH2-related potassium channels. *Curr. Mol. Med.* 2025;25(1):69–78. doi: 10.2174/0115665240265771231129105108
48. Mulder J.E., Brien J.F., Racz W.J., Takahashi T., Massey T.E. Mechanisms of amiodarone and desethylamiodarone cytotoxicity in nontransformed human peripheral lung epithelial cells. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2011;336(2):551–559. doi: 10.1124/jpet.110.173120
49. Di Matola T., D’Ascoli F., Fenzi G., Rossi G., Martino E., Bogazzi F., Vitale M. Amiodarone induces cytochrome c release and apoptosis through an iodine-independent mechanism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000;85(11):4323–4330. doi: 10.1210/jcem.85.11.6995
50. Sarma J.S., Pei H., Venkataraman K. Role of oxidative stress in amiodarone-induced toxicity. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 1997;2(1):53–60. doi: 10.1177/107424849700200107
51. Papiris S.A., Triantafyllidou C., Kolilekas L., Markoulaki D., Manali E.D. Amiodarone: review of pulmonary effects and toxicity. *Drug Saf.* 2010;33(7):539–558. doi: 10.2165/11532320-000000000-00000
52. Kato R., Ijiri Y., Hayashi T. Amiodarone, unlike dronedarone, activates inflammasomes via its reactive metabolites: implications for amiodarone adverse reactions. *Chem. Res. Toxicol.* 2021;34(8):1860–1865. doi: 10.1021/acs.chemrestox.1c00127
53. Драпкина О.М., Имаева А.Э., Куценко В.А., Капустина А.В., Баланова Ю.А., Максимов С.А., Муромцева Г.А., Котова М.Б., Карамнова Н.С., Евстифеева С.Е., ... Шальнова С.А. Дислипидемии в Российской Федерации: популяционные данные, ассоциации с факторами риска. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика.* 2023;22(8S):3791. doi: 10.15829/1728-8800-2023-3791
- Drapkina O.M., Imaeva A.E., Kutsenko V.A., Kapustina A.V., Balanova Yu.A., Maksimov S.A., Muromtseva G.A., Kotova M.B., Karamnova N.S., Evstifeeva S.E., ... Shalnova S.A. Dyslipidemia in the Russian Federation: population data, associations with risk factors. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2023;22(8S):3791. [In Russian]. doi: 10.15829/1728-8800-2023-3791
54. Karimivaselabadi A., Karimi S., Mostafa B., Abdolmajid Gh., Bazrafshan M.R., Silvia B., Mehdi Sh., Dehghan A. Identification and analysis of dyslipidemia risk factors in a population-based study: data from the fasa persian cohort. *Journal of Advanced Biomedical Sciences.* 2024;14(1): 36–46. doi: 10.18502/jabs.v14i1.14801
55. Abera A., Worede A., Hirigo A.T., Alemayehu R., Ambachew S. Dyslipidemia and associated factors among adult cardiac patients: a hospital-based

comparative cross-sectional study. *Eur. J. Med. Res.* 2024;29(1):237. doi: 10.1186/s40001-024-01802-x

56. Shayeganpour A., Korashy H., Patel J.P., El-Kadi A.O., Brocks D.R. The impact of experimental hyperlipidemia on the distribution and metabolism of amiodarone in rat. *Int. J. Pharm.* 2008;361(1-2):78–86. doi: 10.1016/j.ijpharm.2008.05.019

57. Shayeganpour A., Jun A.S., Brocks D.R. Pharmacokinetics of Amiodarone in hyperlipidemic and simulated high fat-meal rat models. *Biopharm. Drug Dispos.* 2005;26(6):249–257. doi: 10.1002/bdd.457

58. Shayeganpour A., Lee S.D., Wasan K.M., Brocks D.R. The influence of hyperlipoproteinemia on in vitro distribution of amiodarone and desethyl-amiodarone in human and rat plasma. *Pharm. Res.* 2007;24(4):672–678. doi: 10.1007/s11095-006-9186-z

59. Allen L.B., Genaro-Mattos T.C., Anderson A., Porter N.A., Mirnics K., Korade Z. Amiodarone alters cholesterol biosynthesis through tissue-dependent inhibition of emopamil binding protein and dehydrocholesterol reductase 24. *ACS Chem. Neurosci.* 2020;11(10):1413–1423. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00042

60. Pollak P.T., Tan M.H. Elevation of high-density lipoprotein cholesterol in humans during long-term therapy with amiodarone. *Am. J. Cardiol.* 1999;83(2):296–300, A7. doi: 10.1016/s0002-9149(98)00846-7

61. Wiersinga W.M., Trip M.D., van Beeren M.H., Plomp T.A., Oosting H. An increase in plasma cholesterol independent of thyroid function during long-term amiodarone therapy. A dose-dependent relationship. *Ann. Intern. Med.* 1991;114(2):128–132. doi: 10.7326/0003-4819-114-2-128

62. Tsartalis D., Korela D., Karlsson L.O., Foukarakis E., Svensson A., Anastasakis A., Venetsanos D., Aggeli C., Tsioufis C., Braunschweig F., Dragioti E., Charitakis E. Risk and protective factors for sudden cardiac death: an umbrella review of meta-analyses. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022;9:848021. doi: 10.3389/fcvm.2022.848021

63. Sørensen T.I.A. Forecasting the global obesity epidemic through 2050. *Lancet.* 2025;405(10481):756–757. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00260-0

64. Баланова Ю.А., Драпкина О.М., Куценко В.А., Имаева А.Э., Концевая А.В., Максимов С.А., Муромцева Г.А., Котова М.Б., Карамнова Н.С., Евстифеева С.Е., ... Шальнова С.А. Ожирение в российской популяции в период пандемии COVID-19 и факторы, с ним ассоциированные. Данные исследования ЭССЕ-РФ3. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика.* 2023;22(8S):3793. doi: 10.15829/1728-8800-2023-3793

Balanova Yu.A., Drapkina O.M., Kutsenko V.A., Imaeva A.E., Kontsevaya A.V., Maksimov S.A., Muromtseva G.A., Kotova M.B., Karamnova N.S., Evstifeeva S.E., ... Shalnova S.A. Obesity in the Russian population during the COVID-19 pandemic and associated factors. Data from the ESSE-RF3 study. *Kardiovaskul-*

yarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention. 2023;22(8S):3793. [In Russian]. doi: 10.15829/1728-8800-2023-3793

65. Remme C.A. Sudden cardiac death in diabetes and obesity: mechanisms and therapeutic strategies. *Can. J. Cardiol.* 2022;38(4):418–426. doi: 10.1016/j.cjca.2022.01.001

66. Abdussalam A., Al-Agili M., Al Nebaihi H.M., Mayo P.R., Gabr R.Q., Brocks D.R. Dietary-induced obesity and changes in the biodistribution and metabolism of amiodarone in the rat. *J. Pharm. Sci.* 2018;107(11):2938–2945. doi: 10.1016/j.xphs.2018.06.032

67. Fukuchi H., Nakashima M., Araki R., Komiya N., Hayano M., Yano K., Sasaki H., Yukawa E. Effect of obesity on serum amiodarone concentration in Japanese patients: population pharmacokinetic investigation by multiple trough screen analysis. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2009;34(3):329–336. doi: 10.1111/j.1365-2710.2008.00987.x

68. Abdussalam A., Elshenawy O.H., Bin Jaridan Y.A., El-Kadi A.O.S., Brocks D.R. The obesogenic potency of various high-caloric diet compositions in male rats, and their effects on expression of liver and kidney proteins involved in drug elimination. *J. Pharm. Sci.* 2017;106(6):1650–1658. doi: 10.1016/j.xphs.2017.02.002

69. Провоторов В.М., Глуховский М.Л. Сравнительная эффективность амиодарона и бисопролола в лечении желудочковой экстрасистолии у пациентов с метаболическим синдромом. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2009;5(6):29–34. doi: 10.20996/1819-6446-2009-5-6-29-34

Provotorov V.M., Glukhovsky M.L. Comparative efficacy of amiodarone and bisoprolol in treatment of ventricular premature beats in patients with metabolic syndrome. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2009;5(6):29–34. [In Russian]. doi: 10.20996/1819-6446-2009-5-6-29-34

70. Le V.K., Kavanagh K.M., Raj S.R., Pollak P.T. Tolerance of high-dose oral amiodarone for cardioversion of atrial flutter. *CJC Open.* 2022;4(8):724–728. doi: 10.1016/j.cjco.2022.04.006

71. Ornelas-Loredo A., Kany S., Abraham V., Alzahrani Z., Darbar F.A., Sridhar A., Ahmed M., Alamar I., Menon A., Zhang M., ... Darbar D. Association between obesity-mediated atrial fibrillation and therapy with sodium channel blocker antiarrhythmic drugs. *JAMA Cardiol.* 2020;5(1):57–64. doi: 10.1001/jamacardio.2019.4513

72. Sha R., Baines O., Hayes A., Tompkins K., Kalla M., Holmes A.P., O'Shea C., Pavlovic D. Impact of obesity on atrial fibrillation pathogenesis and treatment options. *J. Am. Heart Assoc.* 2024;13(1):e032277. doi: 10.1161/JAHA.123.032277

73. Koike H., Fujino T., Koike M., Shinohara M., Kitahara K., Kinoshita T., Yuzawa H., Suzuki T., Sato H., Fukunaga S., Kobayashi K., Ikeda T. Obesity is associated with the development of interstitial pneumonia under long-term administration of amiodarone in refractory atrial fibrillation patients. *Int. Heart J.* 2016;57(1):30–34. doi: 10.1536/ihj.15-276
74. Colby R., Geyer H. Amiodarone-induced pulmonary toxicity. *JAAPA.* 2017;30(11):23–26. doi: 10.1097/01.JAA.0000524713.17719.c8
75. Bourron O., Ciangura C., Bouillot J.L., Masias L., Poitou C., Oppert J.M. Amiodarone-induced hyperthyroidism during massive weight loss following gastric bypass. *Obes. Surg.* 2007;17(11):1525–1528. doi: 10.1007/s11695-008-9415-0
76. Osafehinti D., Rakhlin L., Park P., Resta C.A. Amiodarone-induced thyrotoxicosis after weight loss following sleeve gastrectomy. *J. Endocr. Soc.* 2020;4(Suppl 1):SAT-474. doi: 10.1210/jendso/bvaa046.223
77. Lafuente-Lafuente C., Alvarez J.C., Leenhardt A., Mouly S., Extramiana F., Caulin C., Funck-Brentano C., Bergmann J.F. Amiodarone concentrations in plasma and fat tissue during chronic treatment and related toxicity. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2009;67(5):511–519. doi: 10.1111/j.1365-2125.2009.03381.x
78. Mattar W., Juliar B., Gradus-Pizlo I., Kwo P.Y. Amiodarone hepatotoxicity in the context of the metabolic syndrome and right-sided heart failure. *J. Gastrointest Liver Dis.* 2009;18(4):419–423.
79. GBD 2021 Diabetes Collaborators. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet.* 2023;402(10397):203–234. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01301-6
80. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Сазонова Д.В., Мокрышева Н.Г. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. *Сax. диабет.* 2023;26(2):104–123. doi: 10.14341/DM13035
- Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A., Sazonova D.V., Mokrysheva N.G. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Sakharnyyi diabet = Diabetes Mellitus.* 2023;26(2):104–123. [In Russian]. doi: 10.14341/DM13035
81. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Мокрышева Н.Г., Андреева Е.Н., Безлепкина О.Б., Петеркова В.А., Артемова Е.В., Бардюгов П.С., Бешлиева Д.Д., ... Ярославцева М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 11-й выпуск. *Сax. диабет.* 2023;26(2S):1–157. doi: 10.14341/DM13042
- Dedov I., Shestakova M., Mayorov A., Mokrysheva N., Andreeva E., Bezlepkina O., Peterkova V., Artemova E., Bardyugov P., Beshlieva D., ... Yaroslavtseva M. Standards of Specialized Diabetes Care. 11th Edition. *Sakharnyyi diabet = Diabetes Mellitus.* 2023;26(2S):1–157. [In Russian]. doi: 10.14341/DM13042
82. ElSayed N.A., Aleppo G., Aroda V.R., Banuru R.R., Brown F.M., Bruemmer D., Collins B.S., Hilliard M.E., Isaacs D., Johnson E.L., ... on behalf of the American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of care in diabetes-2023. *Diabetes Care.* 2023;46(Suppl 1):S19–S40. doi: 10.2337/dc23-S002
83. Gwilt P.R., Nahhas R.R., Tracewell W.G. The effects of diabetes mellitus on pharmacokinetics and pharmacodynamics in humans. *Clin. Pharmacokinet.* 1991;20(6):477–490. doi: 10.2165/00003088-199120060-00004
84. Dostalek M., Akhlaghi F., Puzanovova M. Effect of diabetes mellitus on pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of drugs. *Clin. Pharmacokinet.* 2012;51(8):481–499. doi: 10.2165/11631900-000000000-00000
85. Nakamura K., Miyoshi T., Yoshida M., Aka-gi S., Saito Y., Ejiri K., Matsuo N., Ichikawa K., Iwasaki K., Naito T., ... Ito H. Pathophysiology and treatment of diabetic cardiomyopathy and heart failure in patients with diabetes mellitus. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(7):3587. doi: 10.3390/ijms23073587
86. Connolly S.J., Camm A.J., Halperin J.L., Joyner C., Alings M., Amerena J., Atar D., Avezum Á., Blomström P., Borggrefe M., ... PALLAS Investigators. Dronedrone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2011;365(24):2268–2276. doi: 10.1056/NEJMoa1109867
87. Ito I., Hayashi Y., Kawai Y., Iwasaki M., Takada K., Kamibayashi T., Yamatodani A., Mashimo T. Diabetes mellitus reduces the antiarrhythmic effect of ion channel blockers. *Anesth. Analg.* 2006;103(3):545–550. doi: 10.1213/01.ane.0000229709.29185.88
88. Zebis L.R., Christensen T.D., Thomsen H.F., Hjortdal V.E. Amiodarone protects diabetics and non-diabetics undergoing coronary artery bypass grafting equally. *Scand. Cardiovasc. J.* 2008;42(3):173–177. doi: 10.1080/14017430701798820
89. Lai J.H., Wang M.T., Wu C.C., Huang Y.L., Lu C.H., Liou J.T. Risk of severe hypoglycemic events from amiodarone-sulfonylureas interactions: A population-based nested case-control study. *Pharmacoe-pidemiol. Drug Saf.* 2020;29(8):842–853. doi: 10.1002/pds.5034
90. Viswam D., Nair S.G., Patel V., Nagaraj. Ultra-short course of low-dose amiodarone-induced post-operative fatal pulmonary toxicity. *J. Assoc. Physicians India.* 2011;59:443–447.

91. Miyaki J., Souma S., Narumiya Y., Chiba S. Case of unilateral organizing pneumonia induced by amiodarone pulmonary toxicity. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*. 2009;47(5):393–398. [In Japanese].
92. Huang C.H., Lai Y.Y., Kuo Y.J., Yang S.C., Chang Y.J., Chang K.K., Chen W.K. Amiodarone and risk of liver cirrhosis: a nationwide, population-based study. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2019;15:103–112. doi: 10.2147/TCRM.S174868
93. Lopes Dos Santos A., Lagarto M., Gouveia C. A rare case of intravenous amiodarone toxicity. *Cureus*. 2022;14(8):e27958. doi: 10.7759/cureus.27958
94. Auricchio A., Nisam S., Klein H.U. Perspectives: does amiodarone increase non-sudden deaths? If so, why? *J. Interv. Card. Electrophysiol.* 2000;4(4):569–574. doi: 10.1023/a:1026505329169
95. Coceani M., Mariotti R. Is amiodarone safe in heart failure? *BMJ*. 2006;332(7537):317–318. doi: 10.1136/bmj.332.7537.317
96. Remme W.J., van Hoogenhuyze D.C. Hemodynamic profile of amiodarone during acute and long-term administration in patients with ventricular dysfunction. *Cardioscience*. 1990;1(3):169–176.
97. Muminov D.K., Rakhmatullaev A.M. Structural and functional state of the liver in patients with chronic heart failure. *The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research*. 2024;6(09):11–15. doi: 10.37547/TAJMSPR/Volume06Issue09-03
98. Klimczak-Tomaniak D., Andrzejczyk K., Abou Kamar S., Baart S., van Boven N., Akkerhuis K.M., Constantinescu A., Caliskan K., Simsek S., Germanse T., ... Kardys I. Temporal evolution of liver function parameters predicts clinical outcome in chronic heart failure patients (Bio-SHiFT study). *Cardiol. J.* 2024;31(3):409–417. doi: 10.5603/cj.95174
99. Adamson C., Cowan L.M., de Boer R.A., Diez M., Drożdż J., Dukát A., Inzucchi S.E., Køber L., Kosiborod M.N., Ljungman C.E.A., ... Jhund P.S. Liver tests and outcomes in heart failure with reduced ejection fraction: findings from DAPA-HF. *Eur. J. Heart Fail.* 2022;24(10):1856–1868. doi: 10.1002/ejhf.2649
100. Suzuki K., Claggett B., Minamisawa M., Packer M., Zile M.R., Rouleau J., Swedberg K., Lefkowitz M., Shi V., McMurray J.J.V., Zucker S.D., Solomon S.D. Liver function and prognosis, and influence of sacubitril/valsartan in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Eur. J. Heart Fail.* 2020;22(9):1662–1671. doi: 10.1002/ejhf.1853

Сведения об авторах:

Козлов Евгений Дмитриевич, ORCID: 0000-0001-8373-6109, e-mail: dr.kozlov@yandex.ru

Зорькина Ангелина Владимировна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-1122-9532, e-mail: wind-lina@mail.ru

Information about the authors:

Evgeniy D. Kozlov, ORCID: 0000-0001-8373-6109, e-mail: dr.kozlov@yandex.ru

Angelina V. Zorkina, doctor of medical science, professor, ORCID: 0000-0003-1122-9532, e-mail: wind-lina@mail.ru

Поступила в редакцию 10.04.2025

После доработки 22.04.2025

Принята к публикации 25.08.2025

Received 10.04.2025

Revision received 22.04.2025

Accepted 25.08.2025