

Поражение легких как осложнение терапии амиодароном

Н.Т.Ватутин^{1,2}, Г.Г.Тарадин¹, Ю.П.Гриценко¹

1 – ГО «Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького»: 83003, Украина, Донецк, пр. Ильича, 16;

2 – ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К.Гусака НАМН Украины»: 83000, Украина, Донецк, Ленинский проспект, 47

Резюме

В обзоре представлены литературные данные об одном из самых опасных побочных эффектов антиаритмического препарата III класса амиодарона — поражении легких, т. н. амиодарон-индуцированной легочной токсичности (АИЛТ). Проанализированы данные о распространенности этого осложнения, факторов, предрасполагающих к его развитию, взаимосвязь дозирования, длительности приема амиодарона и вероятности развития АИЛТ. Освещены вопросы клинической фармакологии и наиболее распространенных побочных эффектов амиодарона. Описаны патофизиологические, патоморфологические особенности, клинические проявления и осложнения АИЛТ, включая диффузный пневмонит, бронхолит, дыхательную недостаточность и острый респираторный дистресс-синдром. С целью диагностики АИЛТ отмечены характерные результаты лабораторных, инструментальных методов исследования, в частности оценка функции внешнего дыхания, рентгенография органов грудной клетки, компьютерная томография высокого разрешения и биопсия легких. Лечебные приемы при ведении пациентов с АИЛТ включают снижение дозирования, полное прекращение приема препарата и назначение глюкокортикостероидов. В профилактических целях для снижения риска развития АИЛТ рекомендована изначальная спирометрическая оценка функции легких, рентгенографический контроль и информирование пациентов о возможных проявлениях этого тяжелого легочного осложнения при лечении амиодароном.

Ключевые слова: амиодарон, антиаритмические препараты, побочные эффекты, амиодарон-индуцированная легочная токсичность.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-2-246-253

Lung injury as a complication of treatment with amiodarone

N.T.Vatutin^{1,2}, G.G.Taradin¹, Yu.P.Gritsenko¹

1 – M.Gor'kiy Donetsk National Medical University: 16, Il'icha av., Donetsk, 83005, Ukraine;

2 – V.K.Gusak' State Institute of Emergent and Reconstructive Surgery, National Academy of Medical Science: 47, Leninskiy av., Donetsk, 83000, Ukraine

Summary

This is a review of current literature on lung injury which is one of the most hazardous adverse effects of an antiarrhythmic agent amiodarone referred to as amiodarone-induced pulmonary toxicity (AIPT). Finding on AIPT prevalence, risk factors, dose dependence, therapy duration and probability of AIPT occurrence have been analyzed. Issues of clinical pharmacology and the most common adverse effects of amiodarone have been discussed. Pathophysiological and pathological features and clinical manifestations of AIPT including diffuse pneumonitis, bronchiolitis, respiratory failure and acute respiratory distress syndrome have been described. Diagnosis of AIPT is based on routine methods such as lung function tests, chest X-ray, high-resolution computed tomography, and lung tissue biopsy. Management approaches include dose reduction or drug withdrawal and administration of systemic steroids. Preventive measures include baseline spirometry, regular X-ray examination and information about symptoms of this complication provided to the patients.

Key words: amiodarone, antiarrhythmic drugs, adverse effects, amiodarone-induced pulmonary toxicity.

Амиодарон — антиаритмический препарат III класса по классификации *E.M.V.Williams* (1984) [1] — в настоящее время является одним из наиболее эффективных и используемых средств для лечения и предупреждения различных наджелудочковых и желудочковых аритмий [2]. По некоторым данным за последние десятилетия частота применения амиодарона в разных странах возросла в несколько раз [3–5]. Однако как и все другие антиаритмические препараты, амиодарон обладает рядом серьезных побочных эффектов. В связи с увеличением частоты его назначения терапевтами и кардиологами отмечается существенный рост числа больных с осложнениями, обусловленными применением препарата [6–7]. Среди разнообразных побочных эффектов амиодарона следует назвать кардиальные (блокады сердца, брадикардия, проаритмический эффект), эндокринные (дисфункция щитовидной

железы), желудочно-кишечные (диспепсия, повышение уровня печеночных ферментов), кожные (изменение цвета, фотосенсибилизация, облысение), неврологические (тремор, атаксия, бессонница), разнообразные нарушения зрения. Наибольшую опасность представляет поражение легких с развитием т. н. амиодарон-индуцированной легочной токсичности (АИЛТ) [8, 9]. Настоящий обзор посвящен основным вопросам распространенности, патоморфологических, клинических особенностей, диагностики, лечения и предупреждения развития поражения легких, обусловленных приемом амиодарона.

Эпидемиология

Установлено, что риск развития токсичности амиодарона возрастает по мере увеличения его концентрации в плазме крови. Так, при ежедневном приеме

амиодарона в дозе ≥ 400 мг частота развития АИЛТ достигает 5–15 % [4], тогда как при приеме более низкой дозы (200 мг в сутки) ее риск не превышает 2 % [10].

В связи с уникальной особенностью амиодарона накапливаться в органах и тканях опасность развития амиодаронового повреждения легких зависит не только от разовой дозы, но и от длительности приема [7]. Хотя АИЛТ может возникнуть в любое время после начала лечения, считается, что при суточной дозе в 400 мг пик риска ее наступления появляется через 2 мес., а при дозе 200 мг в сутки — спустя > 2 лет [11].

Вероятно, как таковых «безопасной» дозы амиодарона и определенного срока его приема для возникновения такого грозного осложнения, каким является АИЛТ [12], не существует. Поражение легких может развиваться при любой дозе амиодарона и в любой момент во время его приема, что подчеркивает необходимость внимательного наблюдения пациентов в течение терапии [13].

Установлено, что АИЛТ чаще наблюдается у мужчин, а риск развития заметно увеличивается с возрастом [11]. Лица с отмеченной ранее какой-либо бронхолегочной патологией также более уязвимы для этого осложнения [7]. Не исключено, что подверженность АИЛТ зависит от этнических и расовых факторов. Так, у населения Японии частота АИЛТ почему-то превышает 10 %, даже несмотря на то, что средняя поддерживающая доза амиодарона не превышает 150 мг в сутки [14].

По результатам весьма интересных и предостерегающих наблюдений [15, 16] показано, что вспомогательное воздействие кислорода, особенно в больших концентрациях, изолировано или вместе с механической вентиляцией легких может стимулировать развитие или клинические проявления АИЛТ. Из этих наблюдений следует, что пациенты, получающие амиодарон, которым планируются операции с применением кислорода и искусственной вентиляции легких, особенно на органах грудной полости, являются контингентом высокого риска развития этого поражения легких [13, 17].

Клиническая фармакология

При пероральном приеме амиодарон всасывается медленно и неполностью, однако если принимать его во время еды, то его биологическая усвояемость заметно повышается. Важным свойством амиодарона является высокая липофильность, он в значительной степени накапливается в жировой ткани и перфузируемых органах, таких как печень, легкие, кожа и селезенка [18]. Большой объем распространения препарата способствует отсроченному началу действия при пероральном применении (2–3 дня) и долгому периоду полувыведения (от 1 мес. до 0,5 года) [19]. При внутривенном введении антиаритмический эффект амиодарона, а также некоторые осложнения, к примеру, кардиальные, развиваются значительно быстрее, иногда даже спустя несколько минут или часов.

Амиодарон метаболизируется в основном в печени до дезэтиламиодарона при помощи ферментной системы цитохрома P450 [7]. В результате такого метаболизма препарат выводится через желчевыводительную систему и только малое количество амиодарона и его метаболита можно обнаружить в моче.

При рассмотрении возможных методов лечения в случаях АИЛТ следует помнить, что ни сам препарат, ни его главный метаболит, к сожалению, не выводятся при помощи различных средств диализа [20].

Патоморфология

Считается, что амиодарон и его метаболиты способны повреждать легочную ткань напрямую, за счет цитотоксического эффекта [3, 7]. Этот эффект обусловлен бензофурановой частью молекулы амиодарона и йодом, входящим в его состав. Кроме того, это повреждение осуществляется опосредованно, через иммунный механизм, что подтверждается нахождением цитотоксических Т-клеток в бронхоальвеолярном лаваже пациентов с развившейся АИЛТ [21]. Помимо этого, амиодарон может инициировать выработку токсичных кислородных радикалов, которые непосредственно способны повреждать клетки легочной ткани, а также содействовать накоплению в ней фосфолипидов [7].

При микроскопическом исследовании поражение легких у пациентов с АИЛТ, как правило, напоминает диффузный интерстициальный пневмонит. Отмечается гиперплазия пневмоцитов 2-го типа и расширение альвеолярных перегородок с воспалительным клеточным инфильтратом и выраженностью интерстициального фиброза разной степени. При световой микроскопии можно также увидеть вакуолизацию цитоплазмы в альвеолярных пневмоцитах, бронхиальных эпителиальных и эндотелиальных клетках [8]. Весьма характерным признаком такого повреждения легких является накопление заполненных липидами пенистых макрофагов в альвеолярных пространствах.

Ультроструктурное исследование этих клеток обычно выявляет мембраносвязанные липидные пластинчатые тельца, похожие на накопление сурфактантов [22]. Следует отметить, что подобные пенистые макрофаги, иногда с включением пластинчатых телец, были обнаружены и у здоровых лиц, у которых проводилось длительное лечение амиодароном [7]. По всей видимости, эти пенистые альвеолярные макрофаги и цитоплазматические пластинчатые тельца не являются специфичными для АИЛТ, а их наличие указывает лишь на то, что пациент находится на терапии амиодароном определенное время [21].

Как уже отмечалось, в некоторых случаях при АИЛТ микроскопически выявляются небольшие признаки воспалительного процесса в легочной ткани, а также отчетливые проявления неспецифического фиброза легких, однако подобная картина может наблюдаться и у пациентов, длительно при-

нимающих амиодарон без клинических признаков его токсического действия [11].

Относительно редким проявлением токсического эффекта амиодарона является очаговый облитерирующий бронхиолит, который обычно осложняется пневмонией или в тяжелых случаях — диффузным альвеолярным повреждением легких [23]. Иногда при АИЛТ выявляются признаки альвеолярного кровотечения [24].

При аутопсии умерших вследствие АИЛТ в ткани легких обнаруживаются пенистые макрофаги, деструкция альвеол с образованием гиалиновых мембран и уплотнение межальвеолярных перегородок [25].

Клиническая картина

Клинические проявления АИЛТ чрезвычайно вариабельны и большинство врачей, контактируя с такими пациентами, всегда испытывают определенные диагностические трудности. В ряде случаев амиодароновая интоксикация «стартует» с картины банального бронхита. Следует подчеркнуть, что о развитии АИЛТ следует думать в течение всего периода терапии: от начала до длительных сроков лечения. Сообщается, что АИЛТ развилась буквально спустя считанные дни после начала лечения амиодароном [26]. Иногда «амиодароновое легкое» ошибочно принимают за обострение хронического обструктивного заболевания легких, особенно в случаях, когда пациент длительное время страдает легочной патологией или имеет определенные факторы риска его развития (курение, работа во вредных условиях) [27, 28]. Относительно часто АИЛТ начинается с картины альвеолярной / интерстициальной пневмонии с подострым началом и вялым затяжным течением. В таких случаях у больных появляется затруднение дыхания, одышка, непродуктивный кашель, недомогание, повышение температуры тела и иногда плевритическая боль в грудной клетке. При аускультации часто выявляются рассеянные сухие и локальные влажные разнокалиберные хрипы, а при внимательной перкуссии иногда определяются зоны притупления перкуторного звука [11, 13]. Тем не менее в начале развития патологического процесса, особенно в случае его легкого течения, данные врачебного осмотра могут быть непримечательными.

Наиболее драматичным проявлением АИЛТ является быстро прогрессирующий диффузный пневмонит с острой дыхательной недостаточностью и картиной, типичной для острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [28]. Впервые это осложнение было зарегистрировано после инфузии йодсодержащего контрастного вещества для легочной ангиографии [4]. В последующие годы случаи ОРДС неоднократно наблюдались после диагностической ангиографии у пациентов, которым планировалась операция на сердце или легких, причем все эти больные, как правило, находились на лечении амиодароном длительное время [11, 15]. Сообщается также, что частота ОРДС после операции на легких у пациентов, принимавших амиодарон, достигает

11 % vs 1,8 % у больных, не получавших этот антиаритмический препарат [29]. Интересно также, что ОРДС значительно чаще наблюдался не только у лиц, получавших профилактически амиодарон до операции, но и в послеоперационном периоде для лечения впервые возникшей аритмии [17, 25, 29]. При тяжелых формах такой интоксикации, например, при диффузном бронхиолите, у больных развивается характерная картина острой легочной недостаточности с непереносимой одышкой, диффузными разнокалиберными хрипами, нарастающей гипоксемией, часто переходящей в гипоксемическую кому.

Подверженность АИЛТ существенно возрастает у пациентов, которым планируется крупные кардиоторакальные операции в связи с хроническими заболеваниями сердца или легких, требующих механической вентиляции легких и ингаляций кислорода в послеоперационном периоде [15].

Постепенно или после острого дебюта амиодарон-индуцированного повреждения легких у 5–7 % больных развивается прогрессирующий фиброз легких с тяжелой одышкой, диффузными хрипами, гипоксемией, тяжелой десатурацией после малейших физических нагрузок и постепенная потеря массы тела.

Необычным проявлением АИЛТ является альвеолярное кровотечение с последующим гемоптизмом [24]. В связи с уникальной способностью амиодарона к накоплению в различных органах и тканях при осмотре пациентов с АИЛТ нередко можно найти и его внелегочные побочные эффекты — изменения со стороны сердца, щитовидной железы, кожи и печени [30].

Таким образом, клинически АИЛТ может проявляться картиной бронхита, пневмонии (очаговой, как правило, многофокусной и билатеральной), бронхиолита, альвеолита и в крайне тяжелых случаях — ОРДС. Финалом легочной токсичности амиодарона может быть развитие диффузного пневмосклероза (пневмофиброза) с тяжелой гипоксемией и дыхательной недостаточностью [3].

Дополнительные методы исследования

Лабораторные

При лабораторном обследовании у больных АИЛТ иногда выявляются лейкоцитоз и эозинофилия [11]. Нередко наблюдается и повышение уровня лактатдегидрогеназы, а также муциноподобного гликопротеина, который часто выявляется при других интерстициальных заболеваниях легких [31].

Инструментальные

Спирографически у больных АИЛТ обнаруживаются снижение дыхательных объемов легких, при бронхиолите особенно резко падает объем форсированного выдоха за 1-ю секунду. Считается типичным, но не специфичным снижение диффузионной способности легких для монооксида углерода. По данным пульсоксиметрии наблюдается снижение

сатурации артериальной крови кислородом различной степени в зависимости от тяжести поражения легких [7].

Радиологические

Радиологические исследования играют важнейшую роль в диагностике АИЛТ. Так, при рентгенографии органов грудной клетки у таких больных обычно обнаруживаются очаговые или диффузные инфильтраты, которые обычно являются двусторонними и нередко мигрирующими. На рис. 1 представлен обзорный рентгенографический снимок (фронтальная позиция) у 54-летнего мужчины, которому был назначен амиодарон (суточная доза 150–730 мг в связи с устойчивой желудочковой тахикардией) на протяжении 2 суток. После восстановления синусового ритма у больного появились лихорадка, лейкоцитоз и рентгенологические изменения, демонстрирующие двустороннюю альвеолярную и интерстициальную инфильтрацию легочных полей. Следует отметить, что подобных изменений не наб-



Рис. 1. Рентгенологические признаки поражения легких при применении амиодарона
Figure 1. Radiological signs of amiodarone-induced lung injury

людалось как при поступлении, так и после отмены амиодарона [26]. Иногда рентгенологическая картина легких за счет инфильтратов представлена в виде матового стекла [26].

Следует отметить, что правое легкое, особенно его верхняя доля, поражается чаще, чем левое [8, 11, 13].

Неоценимую информацию можно получить при компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР). С ее помощью значительно чаще, чем при обычной рентгенографии, у пациентов обнаруживаются затемнение по типу матового стекла и двусторонние интерстициальные, альвеолярные или смешанные инфильтраты [7]. Типичными для АИЛТ считаются паренхиматозные инфильтраты высокой плотности [13]. В ряде случаев при амиодароновом повреждении легких с помощью КТВР выявляются мигрирующие узелково-очаговые опухолевидные тени. Они могут быть одиночными или множественными и часто располагаются на периферии легких. Кроме того, нередкой находкой при КТВР являются плотные бибазальные ретикулярные затемнения с тракционными бронхоэктазами и зонами фиброза легких. У некоторых больных также выявляют утолщение листков плевры (особенно в зоне соседней с плотным инфильтратом) и жидкость в плевральной полости [11].

Более необычным рентгенографическим проявлением АИЛТ считается обнаружение единичных или множественных легочных узелков или массовых помутнений [5]. Чаще всего они локализируются в верхних долях, на их периферии, граничащие с плеврой [5, 32]. По-видимому, эти узелки образуются в результате локализованного накопления препарата в местах бывшего воспаления и нередко ошибочно принимаются за злокачественные новообразования легких. В отличие от опухоли, эти узелки при позитронно-эмиссионной томографии интенсивно поглощают фтордезоксиглюкозу [32].

Морфологические данные

При биопсии легких больных АИЛТ обычно выявляется облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией и пневмосклероз (рис. 2) [7, 13, 28].

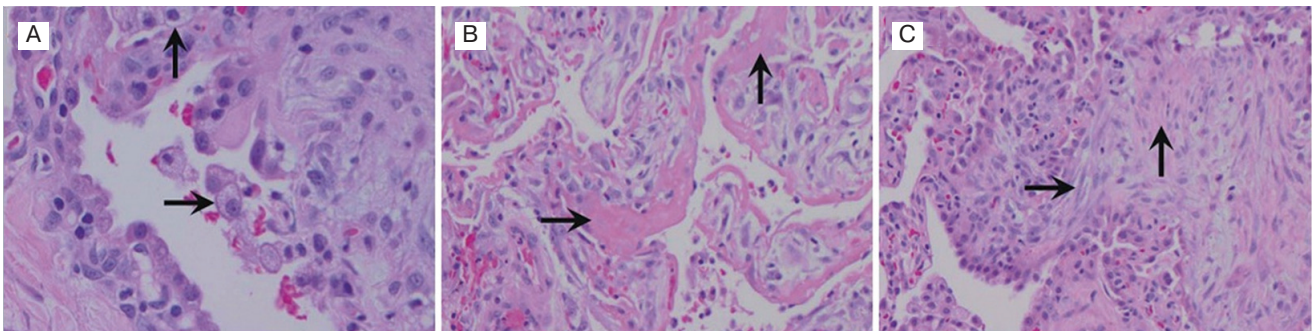


Рис. 2. Морфологические изменения, характерные для АИЛТ: стрелками отмечены: А – макрофаги, заполненные холестерином; В – гиалиновая пролиферация мембран; С – очаги интерстициального фиброза. Окраска гематоксилином-эозином. Адаптировано из N.Nacca et al. (2012) [28]

Figure 2. Pathological changes typical for amiodarone-induced pulmonary toxicity. Arrows indicate: A, cholesterol-laden macrophages; B, hyaline membrane proliferation; C, interstitial fibrosis foci. Hematoxylin and eosin staining. Adopted from N.Nacca et al., 2012 [28]

Диагноз

АИЛТ следует заподозрить у любого пациента, принимающего амиодарон, у которого появились или усугубились признаки дыхательного дискомфорта, одышка, хрипы в легких, гипоксемия или легочные инфильтраты при обычной рентгенографии или компьютерной томографии [30, 33].

Дифференциальный диагноз

АИЛТ дифференцируют с множеством патологических процессов — бронхитом, бактериальной, вирусной или грибковой пневмонией, туберкулезом, опухолевыми процессами, легочной эмболией, обострениями хронического обструктивного заболевания легких и легочной патологией, обусловленной кардиальным заболеванием, по поводу которого пациент принимает амиодарон.

В ряде случаев для исключения других причин диффузного поражения легких используется оптоволоконная бронхоскопия с трансбронхиальной биопсией [11]. В случае, когда диагноз остается неясным, прибегают к открытой биопсии легких. Тем не менее этого следует по возможности избегать из-за вероятности быстрого ухудшения течения АИЛТ после прямых торакальных вмешательств [34].

Лечение

При подозрении на АИЛТ следует немедленно прекратить прием амиодарона. При необходимости вместо него используются близкие по эффекту антиаритмические препараты (пропафенон, соталол) [3]. Для борьбы с собственно АИЛТ традиционно используются системные глюкокортикостероиды (ГКС), хотя серьезные рандомизированные плацебо-контролируемые исследования, в которых была бы продемонстрирована их эффективность при этой патологии, на сегодняшний день отсутствуют. Как правило, преднизолон назначается в дозировке от 40 до 60 мг в сутки перорально с последующим постепенным снижением при достижении положительного клинического эффекта. Учитывая фармакокинетику амиодарона и его длительный период полувыведения, прием ГКС должен продолжаться от 4 до 12 мес. [35]. Есть также мнение, что чем тяжелее и коварнее начало заболевания, тем медленнее элиминируется амиодарон и тем длительнее должен быть прием ГКС [7].

Следует также помнить, что преждевременная отмена ГКС может вызвать рецидив процесса. Такие рецидивы особенно часто наблюдаются у лиц с высоким индексом массы тела, т. к. в их жировой ткани всегда имеется высокие запасы липофильного амиодарона [36]. При тяжелом течении АИЛТ, рефрактерной к терапии ГКС, имеется опыт успешного применения экстракорпоральной мембранной оксигенации [37].

Прогноз

Прогноз амиодарон-индуцированного заболевания легких, как правило, благоприятен только при ран-

ней постановке диагноза. Существует мнение, что изначальный размер и скорость развития легочного поражения являются маркерами худшего прогноза течения АИЛТ [38]. У многих больных прогрессирующий процесс может привести к фиброзу легких и летальному исходу. Уровень смертности особенно высок среди больных с развившимся амиодароновым ОРДС [17, 27].

Профилактика

Пациенты, которые начинают принимать амиодарон, должны быть детально проинформированы о потенциально возможных побочных эффектах препарата и предупреждены о необходимости немедленного оповещения лечащего врача в связи с появлением любых респираторных симптомов. Перед началом терапии амиодароном больному необходимо сделать контрольный рентгеновский снимок легких и провести спирометрическую оценку функции внешнего дыхания (ФВД). Эти доступные исследования служат базовыми ориентирами, если в процессе лечения возникнет предположение о развитии у пациента АИЛТ. Кроме того, больные, длительно принимающие амиодарон, должны ежегодно повторять рентгенологическое исследование легких [12].

При возникновении подозрения на развитие АИЛТ пациенту необходимо в срочном порядке сделать рентгенологическое исследование органов грудной клетки, провести повторное тестирование ФВД и сравнить полученные данные с результатами обследования, полученные перед началом терапии амиодароном. Все это помогает максимально рано диагностировать АИЛТ и своевременно провести необходимую терапию [10]. При длительной терапии амиодароном следует внимательно наблюдать за возможностью развития других побочных проявлений препарата. С этой целью необходимо регулярно тестировать функцию щитовидной железы, осуществлять мониторинг ферментов печени, а также предпринимать необходимые меры по защите кожи от солнечного воздействия.

К сожалению, в настоящее время пока нет проверенных действенных мер для предупреждения АИЛТ. Единственная стратегия, которая сейчас представляется наиболее эффективной — это использование наименьших возможных доз амиодарона для каждого конкретного пациента. Хотя в ходе экспериментов на животных показано, что при приеме витамина Е снижается степень повреждения легких после введения амиодарона [39], однако до сих пор нет аналогичных клинических исследований, которые показали бы, что прием витамина Е является эффективным профилактическим способом этого распространенного и серьезного осложнения.

Заключение

В настоящее время имеется многочисленные сообщения о легочной токсичности амиодарона. Хотя частота этого осложнения снизилась в связи с ис-

пользованием меньших доз препарата, особенно при длительном его применении, количество регистрируемых случаев АИЛТ остается значительным, учитывая широкое использование амиодарона в практике. Клинические проявления легочной токсичности могут быть легкими, тяжелыми, крайне тяжелыми и представлять непосредственную угрозу для жизни больного. Кроме того, такое осложнение всегда создает определенные диагностические трудности для любого практического врача. Вместе с тем при своевременной диагностике и правильной лечебной тактике (отмена амиодарона и назначение ГКС) в большинстве случаев удается получить положительные результаты и спасти больных даже в самых сложных ситуациях. Наличие у пациента, принимающего амиодарон, базового рентгеновского снимка грудной клетки и данных тестирования функции легких значительно облегчает диагностику АИЛТ. Существенную помощь врачу в диагностике этого осложнения оказывают пациенты, изначально проинформированные о возможных легочных осложнениях амиодарона, сообщающие о появлении у них новых или утяжелении имеющихся респираторных симптомов.

Конфликт интересов: не заявлен.

Источники финансирования: представленная работа не имела никаких источников финансирования, не представляет скрытые, либо явные коммерческие, конъюнктурные, интересы, не несет никакой рекламной информации, в том числе со стороны медицинских и фармакологических компаний в Российской Федерации, Украине и других странах.

The authors do not have any conflict of interest.

Financial support. This article has not been sponsored, does not represent neither latent nor obvious commercial interests and does not contain any advertisement including that of medical and pharmacological companies of Russian Federation, Ukraine and other countries.

Литература

- Williams E.M.V. A classification of antiarrhythmic actions reassessed after a decade of new drugs. *J. Clin. Pharmacol.* 1984; 17: 129–147.
- Roy D., Talajic M., Dorian P. et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian trial of atrial fibrillation investigators. *N. Eng. J. Med.* 2000; 342: 913–20.
- Мазур Н.А. Практическая кардиология. М.: ИД «Мед-практика»; 2012.
- Ernawati D.F., Stafford L., Hughes F.D. Amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2008; 66: 82–87.
- Jarand J., Lee A., Leigh R. Amiodaroma: an unusual form of amiodarone-induced pulmonary toxicity. *CMAJ.* 2007; 176: 1411–1413.
- Range F.T. Amiodarone-induced pulmonary toxicity — a fatal case report and literature review. *Cardiovasc. Drugs.* 2013; 27 (3): 247–254. DOI: 10.1007/s10557-013-6446-0.
- Wolkove N., Baltzan M. Amiodarone pulmonary toxicity. *Can. Respir. J.* 2009; 16: 43–48.
- Dharmarajan T.S., Shah A.B., Dharmarajan L. Amiodarone-induced pulmonary toxicity: potentially fatal, recognize early during life! *J. Am. Geriatr. Soc.* 2008; 56: 1363–1365.
- Papiris S.A., Triantafyllidou C., Kolilekas L. et al. Amiodarone: review of pulmonary effects and toxicity. *Drug Saf.* 2010; 33: 539–558.
- Goldschlager N., Epstein A.E., Naccarelli G.V. et al. A practical guide for clinicians who treat patients with amiodarone. *Heart Rhythm.* 2007; 4: 1250–1259.
- Camus P., Martin W.J. II, Rosenow E.C. III. Amiodarone pulmonary toxicity. *Clin. Chest Med.* 2004; 25: 65–75.
- Sunderj R., Kanji Z., Gin K. Pulmonary effects of low dose amiodarone: a review of the risks and recommendations for surveillance. *Can. J. Cardiol.* 2000; 16: 1435–1440.
- Ott M.C., Khoor A., Leventhal J.P. et al. Pulmonary toxicity in patients receiving low-dose amiodarone. *Chest.* 2006; 123: 646–651.
- Fabiani I., Tacconi D., Grotti S. et al. Amiodarone-induced pulmonary toxicity mimicking acute pulmonary edema. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown).* 2011; 12: 361–365.
- Ashrafian H., Davey P. Is amiodarone an underrecognized cause of acute respiratory failure in the ICU? *Chest.* 2001; 120: 275–282.
- Saussine M., Colson P., Alauzen M., Mary H. Postoperative acute respiratory distress syndrome: a complication of amiodarone associated with 100 percent oxygen ventilation. *Chest.* 1992; 102: 980–981.
- Greenspon A.J., Kidwell G.A., Hurley W., Mannion J. Amiodarone-related postoperative adult respiratory distress syndrome. *Circulation.* 1991; 84: 407–415.
- Siddoway L. Amiodarone: guidelines for use and monitoring. *Am. Fam. Physician.* 2003; 68: 2189–2196.
- Vassallo P., Trohman R.G. Prescribing amiodarone: an evidence-based review of clinical indications. *JAMA.* 2007; 298: 1312–1322.
- Zimetbaum P. Amiodarone for atrial fibrillation. *N. Eng. J. Med.* 2007; 356: 935–941.
- Schwaiblmair M., Berghaus T., Haackel T. et al. Amiodarone-induced pulmonary toxicity: an under-recognized and severe adverse effect? Clinical research in cardiology. *Germ. Card. Soc.* 2010; 99: 693–700.
- Malhotra A., Muse V.V., Mark E.J. An 82 year old man with dyspnea and pulmonary abnormalities. Case records of the Massachusetts General Hospital. *N. Eng. J. Med.* 2003; 348: 1574–1585.
- 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.
- Iskandar S.B., Abi-Saleh B., Keith R.L. et al. Amiodarone-induced alveolar hemorrhage. *South Med. J.* 2006; 99: 329–330.
- Handschin A.E., Lardinois D., Schneiter D. et al. Acute amiodarone-induced pulmonary toxicity following lung resection. *Respiration.* 2003; 70: 310–312.
- Lee W., Ryu D.R., Han S.S. et al. Very early onset of amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Korean. Circ. J.* 2013; 43: 699–701. DOI: org/10.4070/kcj.2013.43.10.699.
- Фещенко Ю.И., Рекалова Е.М., Бегоулева Ж.Б. и др. Два случая амиодарон-индуцированной легочной токсичности. *Український пульмонологічний журнал.* 2004; 4: 55–58.
- Nacca N.J., Bhamidipati C.M., Yuhico L.S. et al. Severe amiodarone induced pulmonary toxicity. *Thorac. Dis.* 2012; 4 (6): 667–670. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2012.06.08.
- Van Mieghem W., Coolen L., Malysse I. et al. Amiodarone and the development of ARDS after lung surgery. *Chest.* 1994; 105: 1642–1645.
- Chuang C.L., Chern M.S., Chang S.C. Amiodarone toxicity in a patient with simultaneous involvement of cornea, thyroid gland, and lung. *Am. J. Med. Sci.* 2000; 320: 64–68.

31. Endoh Y., Hanai R., Uto K. et al. Diagnostic usefulness of KL-6 measurements in patients with pulmonary complications after administration of amiodarone. *J. Cardiol.* 2000; 35: 121–127.
32. Azzam I., Tov N., Elias N., Naschitz J.E. Amiodarone toxicity presenting as a pulmonary mass and peripheral neuropathy: the continuing diagnostic challenge. *Postgrad. Med. J.* 2006; 82: 73–75.
33. Tanawuttiwat T., Harindhanavudhi T., Hanif S., Sahloul M.Z. Amiodarone-induced alveolar haemorrhage: a rare complication of a common medication. *Heart Lung Circ.* 2010; 19 (7): 435–437. DOI: 10.1016/j.hlc.2010.01.008.
34. Aasbo J.D., Lawrence A.T., Krishnan K. et al. Amiodarone prophylaxis reduces major cardiovascular morbidity and length of stay after cardiac surgery: a meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 2005; 143: 327–336.
35. Барламов П.Н., Мокрушина Ю.С., Щекотов В.В. Пневмопатия, индуцированная приемом амиодарона. *Клиническая медицина.* 2013; 91 (8): 64–66.
36. Okayasu K., Takeda Y., Kojima J. et al. Amiodarone pulmonary toxicity: a patient with three recurrences of pulmonary toxicity and consideration of the probable risk of relapse. *Intern. Med.* 2006; 45: 1303–1307.
37. Benassi F., Molardi A., Righi E. et al. ECMO for pulmonary rescue in an adult with amiodarone-induced toxicity. *Heart Vessels.* 2015; 30 (3): 410–415. DOI: 10.1007/s00380-014-0487-6.
38. Mankikian J., Favelle O., Guillon A. et al. Initial characteristics and outcome of hospitalized patients with amiodarone pulmonary toxicity. *Respir. Med.* 2014; 108 (4): 638–646.
39. Card J.W., Racz W.J., Brien J.F., Massey T.E. Attenuation of amiodarone induced pulmonary fibrosis by vitamin E is associated with suppression of transforming growth factor-beta1 gene expression but not prevention of mitochondrial dysfunction. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003; 304: 277–283.
40. Goldschlager N., Epstein A.E., Naccarelli G.V. et al. A practical guide for clinicians who treat patients with amiodarone. *Heart Rhythm.* 2007; 4: 1250–1259.
41. Camus P., Martin W.J. II, Rosenow E.C. III. Amiodarone pulmonary toxicity. *Clin. Chest Med.* 2004; 25: 65–75.
42. Sunderj R., Kanji Z., Gin K. Pulmonary effects of low dose amiodarone: a review of the risks and recommendations for surveillance. *Can. J. Cardiol.* 2000; 16: 1435–1440.
43. Ott M.C., Khoor A., Leventhal J.P. et al. Pulmonary toxicity in patients receiving low-dose amiodarone. *Chest.* 2006; 123: 646–651.
44. Fabiani I., Tacconi D., Grotti S. et al. Amiodarone-induced pulmonary toxicity mimicking acute pulmonary edema. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown).* 2011; 12: 361–365.
45. Ashrafi H., Davey P. Is amiodarone an underrecognized cause of acute respiratory failure in the ICU? *Chest.* 2001; 120: 275–282.
46. Saussine M., Colson P., Alauzen M., Mary H. Postoperative acute respiratory distress syndrome: a complication of amiodarone associated with 100 percent oxygen ventilation. *Chest.* 1992; 102: 980–981.
47. Greenspon A.J., Kidwell G.A., Hurley W., Mannion J. Amiodarone-related postoperative adult respiratory distress syndrome. *Circulation.* 1991; 84: 407–415.
48. Siddoway L. Amiodarone: guidelines for use and monitoring. *Am. Fam. Physician.* 2003; 68: 2189–2196.
49. Vassallo P., Trohman R.G. Prescribing amiodarone: an evidence-based review of clinical indications. *JAMA.* 2007; 298: 1312–1322.
50. Zimetbaum P. Amiodarone for atrial fibrillation. *N. Eng. J. Med.* 2007; 356: 935–941.
51. Schwaiblmair M., Berghaus T., Haeckel T. et al. Amiodarone-induced pulmonary toxicity: an under-recognized and severe adverse effect? Clinical research in cardiology. *Germ. Card. Soc.* 2010; 99: 693–700.
52. Malhotra A., Muse V.V., Mark E.J. An 82 year old man with dyspnea and pulmonary abnormalities. Case records of the Massachusetts General Hospital. *N. Eng. J. Med.* 2003; 348: 1574–1585.
53. 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.
54. Iskandar S.B., Abi-Saleh B., Keith R.L. et al. Amiodarone-induced alveolar hemorrhage. *South Med. J.* 2006; 99: 329–330.
55. Handschin A.E., Lardinois D., Schneiter D. et al. Acute amiodarone-induced pulmonary toxicity following lung resection. *Respiration.* 2003; 70: 310–312.
56. Lee W., Ryu D.R., Han S.S. et al. Very early onset of amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Korean. Circ. J.* 2013; 43: 699–701. DOI: org/10.4070/kcj.2013.43.10.699.
57. Feshchenko Yu.I., Rekalova E.M., Begouleva Zh.B. et al. Two case reports of amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Ukrain's'kiy pul'monologichniy zhurnal.* 2004; 4: 55–58 (in Ukrainian).
58. Nacca N.J., Bhamidipati C.M., Yuhico L.S. et al. Severe amiodarone induced pulmonary toxicity. *Thorac. Dis.* 2012; 4 (6): 667–670. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2012.06.08.
59. Van Mieghem W., Coolen L., Malysse I. et al. Amiodarone and the development of ARDS after lung surgery. *Chest.* 1994; 105: 1642–1645.
60. Chuang C.L., Chern M.S., Chang S.C. Amiodarone toxicity in a patient with simultaneous involvement of cornea, thyroid gland, and lung. *Am. J. Med. Sci.* 2000; 320: 64–68.

Поступила 20.10.15
УДК 616.24-02:615.22-065

References

1. Williams E.M.V. A classification of antiarrhythmic actions reassessed after a decade of new drugs. *J. Clin. Pharmacol.* 1984; 17: 129–147.
2. Roy D., Talajic M., Dorian P. et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian trial of atrial fibrillation investigators. *N. Eng. J. Med.* 2000; 342: 913–20.
3. Mazur N.A. Practical Cardiology. Moscow: Medpraktika; 2012 (in Russian).
4. Ernawati D.F., Stafford L., Hughes F.D. Amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2008; 66: 82–87.
5. Jarand J., Lee A., Leigh R. Amiodaroma: an unusual form of amiodarone-induced pulmonary toxicity. *CMAJ.* 2007; 176: 1411–1413.
6. Range F.T. Amiodarone-induced pulmonary toxicity – a fatal case report and literature review. *Cardiovasc. Drugs.* 2013; 27 (3): 247–254. DOI: 10.1007/s10557-013-6446-0.
7. Wolkove N., Baltzan M. Amiodarone pulmonary toxicity. *Can. Respir. J.* 2009; 16: 43–48.
8. Dharmarajan T.S., Shah A.B., Dharmarajan L. Amiodarone-induced pulmonary toxicity: potentially fatal, recognize early during life! *J. Am. Geriatr. Soc.* 2008; 56: 1363–1365.
9. Papiris S.A., Triantafyllidou C., Kolilekas L. et al. Amiodarone: review of pulmonary effects and toxicity. *Drug Saf.* 2010; 33: 539–558.

31. Endoh Y., Hanai R., Uto K. et al. Diagnostic usefulness of KL-6 measurements in patients with pulmonary complications after administration of amiodarone. *J. Cardiol.* 2000; 35: 121–127.
32. Azzam I., Tov N., Elias N., Naschitz J.E. Amiodarone toxicity presenting as a pulmonary mass and peripheral neuropathy: the continuing diagnostic challenge. *Postgrad. Med. J.* 2006; 82: 73–75.
33. Tanawuttiwat T., Harindhanavudhi T., Hanif S., Sahloul M.Z. Amiodarone-induced alveolar haemorrhage: a rare complication of a common medication. *Heart Lung Circ.* 2010; 19 (7): 435–437. DOI: 10.1016/j.hlc.2010.01.008.
34. Aasbo J.D., Lawrence A.T., Krishnan K. et al. Amiodarone prophylaxis reduces major cardiovascular morbidity and length of stay after cardiac surgery: a meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 2005; 143: 327–336.
35. Barlamov P.N., Mokrushina Yu.S., Shchekotov V.V. Amiodarone induces pneumopathy. *Klinicheskaya meditsina.* 2013; 91 (8): 64–66 (in Russian).
36. Okayasu K., Takeda Y., Kojima J. et al. Amiodarone pulmonary toxicity: a patient with three recurrences of pulmonary toxicity and consideration of the probable risk of relapse. *Intern. Med.* 2006; 45: 1303–1307.
37. Benassi F., Molardi A., Righi E. et al. ECMO for pulmonary rescue in an adult with amiodarone-induced toxicity. *Heart Vessels.* 2015; 30 (3): 410–415. DOI: 10.1007/s00380-014-0487-6.
38. Mankikian J., Favelle O., Guillon A. et al. Initial characteristics and outcome of hospitalized patients with amiodarone pulmonary toxicity. *Respir. Med.* 2014; 108 (4): 638–646.
39. Card J.W., Racz W.J., Brien J.F., Massey T.E. Attenuation of amiodarone induced pulmonary fibrosis by vitamin E is associated with suppression of transforming growth factor-beta1 gene expression but not prevention of mitochondrial dysfunction. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003; 304: 277–283.

Received October 20, 2015
UDC 616.24-02:615.22-065

Информация об авторах

Ватутин Николай Тихонович – д. м. н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии ГО «Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького», и. о. зав. отделом неотложной и восстановительной кардиохирургии ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К.Гусака НАМН Украины»; тел.: (38062) 385-05-17; e-mail: kafedra_vatutin@mail.ru
Тарадин Геннадий Геннадиевич – к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии ГО «Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького»; тел.: (38062) 385-05-17; e-mail: taradin@inbox.ru
Гриценко Юрий Павлович – студент IV курса медицинского факультета № 1 ГО «Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького»; тел.: (38062) 385-05-17; e-mail: y1grytsenko@gmail.com

Author information

Vatutin Nikolay Tikhonovich, MD, Professor, Head of Department of Hospital Internal Medicine, M.Gor'kiy Donetsk National Medical University; tel.: (38062) 385-05-17; e-mail: kafedra_vatutin@mail.ru
Taradin Gennadiy Gennadievich, PhD, Associate Professor at Department of Hospital Internal Medicine, M.Gor'kiy Donetsk National Medical University; tel.: (38050) 055-08-05; e-mail: taradin@inbox.ru
Gritsenko Yuriy Pavlovich, the 4th year student of Medical Faculty, M.Gor'kiy Donetsk National Medical University; tel.: (38062) 385-05-17; e-mail: y1grytsenko@gmail.com