

Ю. И. Фещенко, Е. М. Рекалова, Ж. Б. Бегоулева, И. А. Козачук, Н. И. Кулик,
Л. Ф. Ломтева, И. А. Панащук, В. В. Полищук, О. В. Страфун
ДВА СЛУЧАЯ АМИОДАРОН-ИНДУЦИРОВАННОЙ ЛЕГОЧНОЙ ТОКСИЧНОСТИ

Институт физиотриии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского АМН Украины

Несмотря на широкое применение амиодарона в Украине, поражения легких, вызванные данным препаратом, часто остаются нераспознанными.

Амиодарон, йодсодержащий бензофуран, был разработан в Бельгии в 1960-х годах и быстро распространился в клинической практике врачей Европы для лечения аритмий. По сей день он остается одним из самых эффективных антиаритмических препаратов и сочетает антиадренэргическое и антиаритмическое действие (блокирует калиевые, натриевые и кальциевые каналы кардиомиоцитов), увеличивая также продолжительность потенциала действия. Однако его использование ограничено из-за опасных побочных эффектов, в связи с которыми амиодарон называют "странным лекарством". Так, у 2–10 % пациентов он вызывает гипо- и гипертиреозидизм, у 4–25 % больных — рефлюкс-эзофагит и поражения печени, сопровождающиеся повышением уровня щелочной фосфатазы и аминотрансферазы в крови, у 20–40 % пациентов — неврологические эффекты (тремор, головные боли и пр.), невриты и невропатии зрительного нерва, а также дерматопатии (серо-голубое окрашивание кожи и пр.). Наиболее серьезным побочным действием препарата, иногда летальным, является амиодарон-индуцированная легочная токсичность (АИЛТ), которой подвержены от 5 до 17 % пациентов, принимавших амиодарон [4, 10]. В 1980 году был впервые описан случай АИЛТ [21]. Нераспознанные пневмониты, возникшие вследствие АИЛТ, потенциально фатальны, при этом причиной смерти часто ошибочно считается имеющаяся кардиальная патология. Умирает от АИЛТ 5–15 % пациентов [5, 11, 16].

Описано несколько форм АИЛТ: острый респираторный дистресс-синдром, облитерирующий бронхолит с пневмонией, единичные инфильтраты; однако наиболее характерным является интерстициальный фиброз легкого, или воспалительный процесс в легком с последующим развитием пневмосклероза [2, 18, 24, 26].

Возникший интерстициальный пневмонит сопровождается, как правило, кашлем, невысокой лихорадкой, одышкой. Возможна потеря веса, связанные с дыханием боли в грудной клетке, отсутствие увеличения регионарных лимфузлов. Эти симптомы неспецифические и часто расцениваются как симптомы, связанные с сердечной недостаточностью, что может препятствовать правильной диагностике, увеличивая риск смерти. Рентгенологически выявляется усиление легочного рисунка, симптом "матового стекла". На компьютерной томограмме могут определяться также сегментарные, билатеральные легочные инфильтраты, интерстициальная инфильтрация, требующая иногда дифференциальной диагностики с пневмониями, ателектазами, опухолями [8, 14]. В бронхоальвеолярном смыве определяется увеличение CD8 лимфоцитов, полиморфноядерных клеток и "пенистых" макрофагов. В лабораторных анализах — высокий уровень лактатдегидрогеназы, гипергаммаглобулинемия, лейкоцитоз. Час-

то возникают изменения вентиляционной функции легких по обструктивному, иногда — по смешанному типу.

Механизмы легочной токсичности до конца не ясны. Препарат накапливается в лизосомах, где образует комплексные соединения с фосфолипидами и подавляет действие лизосомальных фосфолипаз. Установлено как прямое, так и не прямое повреждение клеток, спровоцированное препаратом и его метаболитами, с возможным вовлечением CD8 Т-лимфоцитов, повышением продукции свободных радикалов, накоплением фосфолипидов, оказывающих прямой цитотоксический эффект на альвеоло-капиллярную мембрану легких [4, 17, 20].

Для амиодарона характерна высокая степень связи с белками плазмы крови — 95 % (62 % связываются с альбумином и 33 % — с бета-липопротеинами) и интенсивное распределение в тканях организма. Выводится из организма он очень медленно (период полувыведения — 45 дней), в основном, экскретируясь с желчью (метаболизм амиодарона протекает преимущественно в печени) с последующим выведением с калом. Выведение через почки в неизменном виде — минимально и составляет менее 1 % принятой внутрь дозы. Поэтому в настоящее время эффективные методы выведения (включая гемодиализ) из организма препарата и его метаболитов отсутствуют.

Риск АИЛТ выше в первые годы лечения, и чаще — при приеме высоких доз амиодарона (более 400 мг/сут), однако возможен и при низких дозах (менее 400 мг/сут), причем чем дольше асимптоматическая фаза, тем лучше прогноз [1, 9, 13, 22]. Несмотря на это, описаны случаи острой АИЛТ, развившейся как после 48 часов, так и после 45 месяцев лечения амиодароном [6, 7, 9, 13]. Риск возникновения побочных эффектов зависит от уровня амиодарона в крови, однако в конкретном случае предсказать или подтвердить их появление измерением уровня препарата в крови невозможно. Значительно повышает риск проявления АИЛТ кислородотерапия (у хирургических больных), а также наличие предшествующей бронхолегочной патологии [11, 15, 23].

Прогноз после отмены препарата в целом хороший. Изменения обратимы у 60 % больных с подострым течением АИЛТ [11, 19, 25]. Если однажды выставляется диагноз АИЛТ, прием амиодарона должен быть прекращен с заменой альтернативным проаритмическим препаратом. Следует учитывать, что токсический эффект препарата невозможно остановить сразу. При возможности возникновения угрожаемой жизни аритмии, прием препарата должен быть прекращен на несколько дней, а затем может быть начат в более низкой эффективной дозировке [11].

Раннее стероидное лечение (преднизолоном в дозе 40–60 мг/сутки) помогает устранить проявления токсичности легких у 60 % пациентов. В связи с риском рецидива, стероидная терапия должна проводиться как минимум в течение 6 месяцев. Есть сведения о положительном эффекте витамина Е при АИЛТ [3].

Перед назначением амиодарона больному необходимо сделать рентгенографию легких и функцию внеш-

© Фещенко Ю. И., Рекалова Е. М., Бегоулева Ж. Б., Козачук И. А., Кулик Н. И., Ломтева Л. Ф., Панащук И. А., Полищук В. В., Страфун О. В., 2004

него дыхания [12]. Пациенты с высоким риском поражения легких (имеющие бронхолегочную патологию) должны обследоваться 1 раз в три месяца.

В данной работе мы приводим описание АИЛТ у двух больных, обследовавшихся по поводу заболевания бронхолегочной системы в пульмонологической клинике.

1. Больной А. С., 59 лет, находился на обследовании и лечении в Институте фтизиатрии и пульмонологии, куда поступил с диагнозом: негоспитальная двухсторонняя полисегментарная пневмония, затяжное течение. Из сопутствующих заболеваний у больного отмечались: ишемическая болезнь сердца: атеросклеротический кардиосклероз с пароксизмами мерцательной аритмии, СН 1 ст., рефлюкс-эзофагит, хронический холецистоангиохолит, липоматоз передней брюшной стенки. Поступил с жалобами на умеренной силы сухой кашель, особенно по ночам, повышение температуры тела до 37,3–37,8 °С, одышку при небольшой физической нагрузке, боль и тяжесть за грудиной при дыхании, сильную слабость, похудание на 4–5 килограммов за последние 2 месяца, потливость. Заболел три недели назад, когда постепенно нарастал кашель, стала повышаться температура. Произведена рентгенография легких, на которой были выявлены двухсторонние очаговые инфильтративные образования в средне-нижних отделах легких, и выставлен диагноз двухсторонней полисегментарной очаговой пневмонии, в связи с чем в стационарных условиях больной получил лечение цефазолином, цефтриаксоном, клацидом. Состояние практически не изменилось, клинико-рентгенологической динамики отмечено не было, и больной был направлен на консультацию в Институт фтизиатрии и пульмонологии. За два месяца до этого пациент лечился в стационаре по поводу пароксизма мерцательной аритмии, где получал кордарон в дозе 800 мг/сутки, а затем был выписан на поддерживающей дозе кордарона 200 мг/сутки с синкумаром 2 мг/сутки. Ранее принимал кордарон практически постоянно в небольшой дозировке (200 мг/сутки) в течение последних 7 лет. Год назад также перенес двухстороннюю полисегментарную очаговую пневмонию, возникшую через 2 месяца после выписки из кардиологического стационара, где находился с приступом мерцательной аритмии и получал лечение большими дозами кордарона с последующей амбулаторной поддерживающей терапией малыми дозами. Тогда после лечения в стационаре по поводу пневмонии была отмечена положительная клинико-рентгенологическая динамика. Других заболеваний бронхолегочной системы не отмечалось. Житель сель-



Рис. 1. Рентгенограмма легких больного А. С. при поступлении в стационар

ской местности, профессиональной вредности не имел, никогда не курил. Объективно: удовлетворительное состояние, температура 37,4 °С, артериальное давление 120/70 мм рт. ст., частота дыхания 14 в 1 мин, частота сердечных сокращений 72 в 1 мин. Кожные покровы чистые. Периферические лимфузлы не увеличены. Тоны сердца ритмичные, приглушены. Над легкими перкуторно — легочный звук, аускультативно — на фоне жестковатого дыхания, преимущественно в нижних отделах, больше слева — звонкие среднепузырчатые хрипы на вдохе. Печень и селезенка не увеличены, отеков нижних конечностей нет. На серии рентгенограмм билатерально, преимущественно в базальных отделах, определялись несколько небольших малой плотности с неровными контурами "сливных" инфильтративных очагов, местами — тонкостенные полости (буллы), фиброзные интерстициальные изменения, деформация спайками левого купола диафрагмы; корни легких не были расширены, "фиброзные"; сердце — небольших размеров (рис. 1). При определении функции внешнего дыхания нарушений вентиляционной функции легких не выявлено, кроме небольших нарушений воздухопроводимости по обструктивному типу на уровне мелких бронхов (ЖЕЛ — 82 %, ОФВ₁ — 99 %, МОС₂₅ — 48 %). На электрокардиограмме — нормальный синусовый ритм. Эхокардиографически признаков инфекционного эндокардита, порока сердца не определено, но были установлены признаки гипертензии в легочной артерии (давление в легочной артерии — 65 мм рт. ст.). В анализах крови из клинически значимых изменений была установлена повышенная СОЭ до 44 мм/час, незначительно повышенный уровень билирубина до 21,5 мкмоль/л (норма 8,5–20,5 мкмоль/л) за счет непрямой фракции 17,0 мкмоль/л (норма 6,4–15,4 мкмоль/л), аланинаминотрансферазы до 0,9 мкмоль/л (норма 0,1–0,7 мкмоль/л), сиаловых кислот до 270 ед. (норма 190–200), серомукоида до 260 ед. (норма 190–200).

В стационаре был отменен кордарон, получил лечение преднизолоном (начиная с 40 мг/сутки), спазмалгином, диклофенаком (70 мг/сутки), в результате чего кашель практически исчез, подъемы температуры не отмечались, несколько уменьшилась одышка, СОЭ (до 34 мм/час). При проведении функции внешнего дыхания, а также рентгенологически динамики процесса не было выявлено.

Через 1,5 месяца амбулаторного лечения преднизолоном в дозировке 20 мг/сутки отмечалась положительная клиническая динамика: значительно уменьшилась одышка, нормализовалась температура тела, восстановился аппетит, изредка отмечался небольшой сухой кашель. Аускультативно над легкими уменьшилось количество хрипов, справа хрипы перестали выслушиваться, СОЭ снизилась до 21 мм/час. Из показателей функции внешнего дыхания было отмечено увеличение ЖЕЛ — до 96 %, а также ОФВ₁ до 110 %, однако сохранялись нарушения воздухопроводимости на уровне мелких бронхов (МОС₂₅ — 51 %). Рентгенологически отмечалась выраженная положительная динамика с частичным рассасыванием инфильтратов в легких.

Еще через 4,5 месяца, когда был отменен преднизолон, кашля и подъемов температуры у больного не отмечалось, однако оставалась одышка при умеренной физической нагрузке. Над нижней частью левого легкого выслушивался шум трения плевры. СОЭ составляла 15 мм/час. Измеренное эхокардиографически давление в легочной

артерии снизилось до 46 мм рт. ст., появились признаки формирования хронического легочного сердца (увеличение толщины межжелудочковой перегородки). Нарушений функции внешнего дыхания не было выявлено, показатели воздухопроводимости на уровне мелких бронхов нормализовались (МОС_{25} — 70 %). Рентгенографически было отмечено формирование участка пневмоплевросклероза в нижней доле левого легкого (рис. 2).

2. Больной С. Г., 72 лет, находился на обследовании и лечении в Институте фтизиатрии и пульмонологии, куда поступил с диагнозом: хронический обструктивный бронхит, ЛН1; сопутствующие заболевания — ишемическая болезнь сердца: стабильная стенокардия напряжения, 3 функциональный класс, пароксизмальная форма мерцательной тахикардии, СН2А ст., хронический гастродуоденит, хронический простатит. Поступил с жалобами на небольшой кашель, больше утром и вечером, с небольшим количеством слизисто-гнойной мокроты (до 20 мл/сутки). Заболел девять месяцев назад, когда появился и постепенно усиливался кашель, нарастала одышка, над легкими стали выслушиваться хрипы. Периодически принимал отхаркивающие, последний месяц — ингаляционно серевент (50 мкг/сутки) и будесонид (800 мкг/сутки), однако изменений в состоянии не отмечал. За пять месяцев до начала заболевания (14 месяцев назад) начал постоянно принимать кордарон по 200 мг/сутки. Никогда не курил, профессиональной вредности не было, ранее болезнью легких не отмечал. Объективно: удовлетворительное состояние, температура 36,4 °С, артериальное давление 130/80 мм рт. ст., частота дыхания — 16 в 1 мин, частота сердечных сокращений — 70 в 1 мин. Кожные покровы чистые. Периферические лимфузлы не увеличены. Тоны сердца ритмичны, приглушены. Над легкими перкуторно — легочный звук, аускультативно — на фоне везикулярного дыхания в нижних отделах с обеих сторон — звонкие мелкопузырчатые хрипы на вдохе и выдохе. Печень и селезенка не увеличены, отеков нижних конечностей нет. На рентгенограмме легких выявлялась билатерально сетчатая деформация легочного рисунка, симптом "матового стекла" (рис. 3). Бронхоскопически установлен двусторонний диффузный бронхит 1–2 степени воспаления, истончение слизистой оболочки бронхов, дистония трахеи и бронхов 1–2 степени. При определении функции внешнего дыхания — легкие нарушения вентиляционной функции по обструктивному типу на уровне мелких бронхов (ЖЕЛ — 96 %, ОФВ_1 — 97 %, умеренное снижение МОС_{25} — 35 %), при отсутствии признаков эмфиземы (без изменений остаточного объема), проба с бронхолитиком отрицательна. На электрокардиограмме — нормальный синусовый ритм. При проведении эхокардиографии — незначительные изменения, характерные для ишемической болезни сердца. Лабораторные анализы — без клинически значимых изменений. В иммунограмме — значительное угнетение функциональной активности Т-лимфоцитов (РБТЛ с ФГА) на фоне снижения титра нормальных антител (гетерофильных агглютининов) и комплемента, увеличения уровня Ig M и значительного снижения концентрации циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК).

Больному был отменен кордарон, серевент, продолжил лечение будесонидом, получил АЦЦ. Через 3 месяца наблюдения состояние значительно улучшилось: исчез кашель, одышка, над легкими значительно уменьшилось количество хрипов. При определении функции внешнего

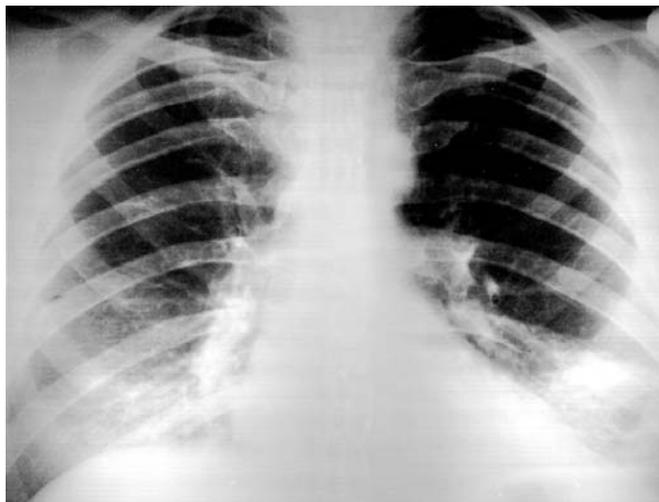


Рис. 2. Рентгенограмма легких больного А. С. через 6 месяцев наблюдения



Рис. 3. Рентгенограмма легких больного С. Г.

дыхания выявлена положительная динамика МОС_{25} , которая повысилась до 56 % (показатель в пределах нормы). Отмечена также в целом положительная динамика иммунологических показателей: активизация Т-лимфоцитов, некоторое снижение ЦИК на фоне увеличенной концентрации Ig M, при этом иммунорегуляторный индекс резко снизился в связи с продолжающимся снижением Т-хелперов (CD4+) и нарастанием содержания Т-супрессоров (CD8+). На рентгенограмме легких динамики не выявлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Оба пациента не имели предшествующих заболеваний бронхолегочной системы.

У пациента 1 необходимо было провести, учитывая наличие инфильтративных изменений в легких, повышенную СОЭ, небольшое повышение уровня сиаловых кислот, серомукоида, фибриногена, фибрина, положительной формоловой пробы, дифференциальную диагностику между пневмонией, застойной кардиопневмопатией, АИЛТ, коллагенозом с поражением легких, а также инфаркт-пневмонией вследствие микротромбоэмболий в системе легочной артерии (учитывая повышение давления в легочной артерии). Не в пользу пневмонии свидетельствовало отсутствие клинико-рентгенологической динамики



Рис. 4. Компьютерная томограмма легких больного А. С. после первого эпизода острого легочного заболевания

после курса антибиотикотерапии, наличие не характерных звонких среднепузырчатых хрипов на вдохе; против застойной кардиопневмопатии — отсутствие признаков левожелудочковой недостаточности сердца; не в пользу коллагеноза — отсутствие рентгенологической динамики после 10-дневного курса преднизолон-терапии; против микротромбоэмболии — отсутствие болевых симптомов в грудной клетке, отсутствие кровохарканья и характерных рентгенологических изменений (клиновидных плотных теней).

Диагноз АИЛТ подтверждался наличием следующих факторов: длительный прием кордарона, возникновение эпизода пневмонии после больших доз кордарона, характерная рентгенологическая картина легких с интерстициальным фиброзом и участками эмфиземы, а также повышение давления в легочной артерии, что могло быть связано с поражением мелких легочных ветвей артерий вследствие интерстициального фиброзирования, а также наличие симптомов заболевания, которые укладывались в картину АИЛТ (сухой кашель, небольшое/умеренное повышение температуры тела, одышка, боли, связанные с дыханием, сильная слабость, похудание, потливость).

Пациент 1 принимал небольшую дозу кордарона (200 мг/сутки) постоянно в течение 10 лет, но периодически, в связи с пароксизмами мерцательной аритмии, доза кордарона повышалась до 400–600 мг/сутки, что могло провоцировать за последние два года дважды развитие интерстициального пневмонита с подострым течением, что расценивалось как негоспитальная бактериальная пневмония. Возможно, год назад эти симптомы частично подверглись обратному развитию в связи с уменьшением дозы кордарона, что совпало с проводимой антибиотикотерапией, но на компьютерной томограмме легких уже год назад определялись интерстициальные изменения в легких (билатерально в средне-нижних отделах легких определялся интерстициальный фиброз в виде уплотнения и утолщения междольковых, межацинарных перегородок, стенок мелких бронхов, а также участки буллезной эмфиземы, нарастающие к базальным отделам (рис. 4). Вероятно, у пациента 1 наблюдалось хроническое течение АИЛТ в виде пневмонита с интерстициальным фиброзом легких с участками эмфиземы, с развитием симптомов легочной гипертензии (что не было связано с поражением сердца) и исходом в плевро-пневмофиброз. В связи с приемом большой дозы кордарона по поводу пароксиз-

ма мерцательной аритмии, процесс АИЛТ обострился и течение стало подострым — с температурной реакцией, одышкой, кашлем, слабостью. Симптоматическая терапия диклофенаком устранила температурную реакцию (которая возобновилась после его отмены), спазмалгин устранил кашель. У пациента 1 также можно предположить наличие и других симптомов токсического действия кордарона — рефлюкс-эзофагит, поражение печени (с повышением АЛТ, небольшим — билирубина).

Однако полного восстановления легочной функции не было отмечено: через 6 месяцев наблюдения, несмотря на полное восстановление показателей функции внешнего дыхания и значительное снижение давления в легочной артерии, уровень последнего оставался достаточно высоким, на этом фоне появились признаки развивающегося легочного сердца, а также сформировался плевро-пневмофиброз в области нижней доли левого легкого.

У второго больного не в пользу диагноза хронического обструктивного бронхита (ХОБ) свидетельствовала нетипичная клиническая картина: отсутствие сухих хрипов, наличие звонких влажных в нижних отделах легких на вдохе и выдохе, постепенное развитие заболевания без типичных эпизодов обострения и ремиссии заболевания, нарушения вентиляционной функции легких только на уровне мелких бронхов, наличие диффузных изменений в легких на рентгенограммах (симптом "матового стекла", ячеистость рисунка). В иммунограмме — изменения, не типичные для хронических неспецифических заболеваний легких: на фоне функционального угнетения Т-клеток в период обострения заболевания не определялось нарушений их иммунорегуляторных фракций, что, однако, возникло в состоянии стойкой ремиссии; отсутствовали нарушения фагоцитарного звена, был значительно и стойко повышены уровни ЦИК и Ig M в сыворотке крови.

Против застойной кардиопневмопатии — отсутствие расширения корней легких, признаков посткапиллярного застоя в малом круге. Заболевание возникло через 4 месяца после начала приема кордарона. Все описанные изменения укладывались в хроническую форму АИЛТ по типу интерстициального фиброза с элементами облитерирующего бронхоолита. Выздоровление больного через 3 месяца после отмены кордарона и начала наблюдения подтверждало выставленный диагноз АИЛТ.

Таким образом, при возникновении жалоб со стороны бронхолегочной системы у больных, принимающих амиодарон, необходимо в первую очередь исключать диагноз АИЛТ, что позволит избежать утяжеления состояния больного и назначить адекватную терапию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aldershvile J. Early diagnosis of amiodarone-induced pulmonary toxicity: are repeated lung function tests of any value? // Ugeskr. Laeger. — 1996. — V. 10, № 158 (24). — P. 3445–3447.
2. Arnon R., Raz I., Chajek-Shaul T. Amiodarone pulmonary toxicity presenting as a solitary lung mass // Chest. — 1998. — V. 93. — P. 425.
3. 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. — V. 304, № 1. — P. 277–283.
4. Careful Monitoring Required to Minimise the Damage of Amiodarone-Induced Pulmonary Toxicity // Drug & Ther. Perspect. — 1998. — V. 12, № 12. — P. 14–16.
5. Couderc B., Bailly F., Lombard J. N. Amiodarone pneumonitis. Bronchoalveolar lavage findings in 15 patients and review of the literature // Chest. — 1992. — V. 102. — P. 1005.

6. *Donaldson L., Grant I. S., Naysmith M. R., Thomas J. S.* Acute amiodarone-induced lung toxicity // *Intensive Care Med.* — 1998. — V. 24. — № 6. — P. 626–630.
7. *Donaldson L., Grant I. S., Naysmith M. R., Thomas J. S.* Acute amiodarone-induced lung toxicity // *Intensive Care Med.* — 1999. — V. 25, № 2. — P. 242–243.
8. *Friedrich M., Hoffmann E., Mitlehner W.* Amiodarone-induced segmental lung infiltration. Radiologic and computed tomographic aspects // *Radiologe.* — 1989. — V. 29, № 10. — P. 519–522.
9. *Handschin A. E., Lardinois D., Schneiter D., Bloch K., Weder W.* Acute amiodarone-induced pulmonary toxicity following lung resection // *Respiration.* — 2003. — V. 70, № 3. — P. 310–312.
10. *Hilleman D., Miller M. A., Parker R.* Optimal management of amiodarone therapy: efficacy and side effects // *Pharmacotherapy.* — 1998. — V. 18, № 6. — Pt. 2. — P. 138S–145S.
11. *Jessurun G. A., Boersma W. G., Crijns H. J.* Amiodarone-induced pulmonary toxicity. Predisposing factors, clinical symptoms and treatment // *Drug Saf.* — 1998. — V. 18, № 5. — P. 339–344.
12. *Kanji Z., Sunderji R., Gin K.* Amiodarone-induced pulmonary toxicity // *Pharmacotherapy.* — 1999. — V. 19, № 12. — P. 1463–1466.
13. *Kaushik S., Hussain A., Clarke P., Lazar H. L.* Acute pulmonary toxicity after low-dose amiodarone therapy // *Ann. Thorac. Surg.* — 2001. — V. 72, № 5. — P. 1760–1761.
14. *Kuhlman J. E.* The role of chest computed tomography in the diagnosis of drug-related reactions // *J. Thorac Imaging.* — 1991. — V. 6, № 1. — P. 52–61.
15. *Lardinois D., Handschin A., Weder W.* Acute amiodarone-induced pulmonary toxicity after lung operation // *Ann. Thorac. Surg.* — 2002. — V. 73, № 6. — P. 2033–2034.
16. *Martin W. J., Rosenow E. C.* III Amiodarone pulmonary toxicity: Recognition and pathogenesis (part I) // *Chest.* — 1988. — V. 93. — P. 1067–1075.
17. *Massey T. E., Leeder R. G., Rafeiro E., Brien J. F.* Mechanisms in the pathogenesis of amiodarone-induced pulmonary toxicity // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* — 1995. — V. 73, № 12. — P. 1675–1685.
18. *Piccione W., Faber L. P., Rosenberg M. S.* Amiodarone-induced pulmonary mass // *Ann. Thorac. Surg.* — 1989. — V. 47. — P. 18.
19. *HRCT findings of amiodarone pulmonary toxicity: clinical and radiologic regression* / L. W. Poll, P. May, J. A. Koch, G. Hetzel, P. Heering, U. J. Modder // *Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* — 2001. — V. 6, № 3. — P. 307–311.
20. *Reasor M. J., Kacew S.* An evaluation of possible mechanisms underlying amiodarone-induced pulmonary toxicity // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* — 1996. — V. 212, № 4. — P. 297–304.
21. *Rotmensch H. H., Liron M., Tupilski M. et al.* Possible association of pneumonitis with amiodarone therapy // *Am. Heart J.* — 1980. — V. 100, № 3. — P. 412–413.
22. *Sunderji R., Kanji Z., Gin K.* Pulmonary effects of low dose amiodarone: a review of the risks and recommendations for surveillance // *Can. J. Cardiol.* — 2000. — V. 16, № 11. — P. 1435–1440.
23. *Intratracheal amiodarone administration to F344 rats directly damages lung airway and parenchymal cells* / M. D. Taylor, J. M. Antonini, J. R. Roberts, S. S. Leonard, X. Shi, P. M. Gannett, A. F. Hubbs, M. J. Reasor // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* — 2003. — V. 15, № 188 (2). — P. 92–103.
24. *Valle J. M., Alvarez D., Antunez J., Valdes L.* Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia secondary to amiodarone: a rare etiology // *Eur. Respir. J.* — 1995. — V. 8. — P. 470–471.
25. *Pulmonary adverse effect after amiodarone treatment—case report* / D. Ziora, J. Kaminski, J. Kozielski, K. Oklek // *Pneumonol. Alergol. Pol.* — 1999. — V. 67, № 5–6. — P. 256–262.
26. *Zitnik R. J.* Drug-induced lung disease: antiarrhythmic agents // *J. Respir. Dis.* — 1996. — V. 17. — P. 254–270.