Амиодарон-ассоциированная оптическая нейропатия при лечении сердечно-сосудистых заболеваний

Е.Э. Иойлева¹, Н.А. Гаврилова², А.В. Зиновьева², М.В. Кац³

¹ ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Бескудниковский бульвар, д. 59а, Москва, 127486, Россия

² ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, 127486, Россия

³ ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Россия

В последние годы наблюдается прогрессирующее увеличение роста сердечно-сосудистых заболеваний у населения. Нарушения сердечного ритма, в частности фибрилляция предсердий, при отсутствии восстановления ритма и профилактики развития пароксизмов становятся фактором риска возникновения тромбоэмболических осложнений в различных сосудистых бассейнах. Медикаментозная терапия при нарушениях сердечного ритма представлена лекарственными препаратами, которые пациенты обычно принимают в терапевтических дозах в течение длительного периода, что несет риск развития токсических осложнений со стороны органа зрения, зачастую имеющих скрытое и медленно прогрессирующее течение. Наиболее часто возникают осложнения, ассоциированные с приемом амиодарона. Поражения органа зрения при приеме амиодарона представлены изменениями как переднего (фоточувствительность, эпителиальные депозиты роговицы, конъюнктивы, передняя субкапсулярная катаракта), так и заднего отрезка глаза (оптическая нейропатия). Наиболее восприимчивыми к токсическому повреждению структурами зрительного нерва оказываются волокна папилломакулярного пучка из-за отсутствия миелинизации и, следовательно, сальтаторной проводимости, а также их малого калибра и высокой потребности в энергетическом обеспечении. Трудности своевременной диагностики оптических нейропатий при приеме амиодарона возникают ввиду их постепенного длительного развития, незаметного для пациента, а также схожести клинической картины с развитием ишемической оптической нейропатии, что требует проведения дифференциальной диагностики между данными состояниями.

Ключевые слова: передняя ишемическая оптическая нейропатия; амиодарон-ассоциированная оптическая нейропатия; сердечно-сосудистые заболевания; оптическая когерентная томография; диагностика

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Иойлева Е.Э., Гаврилова Н.А., Зиновьева А.В., Кац М.В. Амиодарон-ассоциированная оптическая нейропатия при лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Российский офтальмологический журнал. 2020; 13 (2): 83–7.

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-2-83-87>

Amiodarone-associated optic neuropathy in the treatment of cardiovascular diseases

Elena E. Ioyleva¹, Natalia A. Gavrilova², Aleksandra V. Zinov'eva², Mikhail V. Kats³

¹ S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, 59a, Beskudnikovsky blvd, Moscow, 127486, Russia

² A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20, p. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8, p. 2, Trubetskaya st., Moscow, 119991, Russia
aleksandra.r@live.ru

An increase in the growth of cardiovascular diseases has been observed in the last few years. Cardiac rhythm disturbances, especially atrial fibrillation, in absence of cardioversion and proper prophylaxis lead to thromboembolic complications. Drug therapy in rhythm disorders consists of the many antiarrhythmic drugs, prescribed for a long period of time. This fact can result to the ocular toxicity, which have insidious and slow progression. First and foremost, there is a risk of amiodarone-associated toxicity. Amiodarone affects as anterior segment structures (photosensitivity, corneal and conjunctiva deposits, anterior subcapsular cataract) as posterior segment structures (optic neuropathy). Fibers of the papillomacular bundle are the most vulnerable structures in optic nerve to the toxic effect of amiodarone due to the absence of myelination and salutatory conduction, their small size and high-energy requirements. The difficulties in diagnosis of amiodarone-associated optic neuropathy are related to slow progression (patients don't notice symptoms until the late stages) and clinical similarity to ischemic optic neuropathy.

Keywords: anterior ischemic optic neuropathy; amiodarone-associated optic neuropathy; cardiovascular diseases; optical coherence tomography; diagnostics

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

Financial disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Ioyleva E.E., Gavrilova N.A., Zinov'eva A.V., Kats M.V. Amiodarone-associated optic neuropathy in the treatment of cardiovascular diseases. Russian ophthalmological journal. 2020; 13 (2): 83–7 (In Russian).

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-2-83-87>

Отличительной тенденцией последних лет является увеличение роста хронических заболеваний у населения, характеризующихся системным поражением, многофакторным генезом и коморбидностью.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) — ведущая причина смертности в большинстве стран мира, включая Российскую Федерацию, их распространенность принимает в последние годы характер эпидемии [1]. В общей структуре заболеваний ССЗ составляют 18,8 %, занимая первое место [2]. Причинами высокой распространенности ССЗ являются неблагоприятные факторы, связанные с образом жизни людей, такие как курение и злоупотребление алкоголем, избыточная масса тела, низкая физическая активность и несбалансированное питание, а также артериальная гипертензия и сахарный диабет.

Среди ССЗ выделяется аритмия, и одним из наиболее частых нарушений ритма сердца, встречающихся в клинической практике, является фибрилляция предсердий. В общей популяции частота фибрилляции предсердий составляет 1–2 % [3], имеет тенденцию к увеличению с возрастом и при наличии органической патологии сердца, составляя до 15–20 % у лиц в возрасте старше 80 лет [4]. Среди фибрилляций предсердий преобладают персистирующие и пароксизмальные формы [5]. Рецидивы фибрилляций предсердий оказывают отрицательное влияние на качество жизни пациента [6], а также приводят к увеличению числа развития тромбоемболических осложнений в различных сосудистых бассейнах. Риск развития инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий повышается в 5 раз [7]. Тактика лечения таких пациентов разнообразна и включает проведение электрической и фармакологической кардиоверсий, хирургическую резекцию или окклюзию ушка левого предсердия, абляцию атриовентрикулярного узла с имплантацией водителя ритма, радиочастотную модификацию атриовентрикулярного узла. Медикаментозная терапия при фибрилляции предсердий, использующаяся для восстановления и удержания синусового ритма, представлена разными лекарственными препаратами: прокаинамидом, пропafenоном, соталолом, амиодароном. Данные препараты пациенты могут получать амбулаторно в поддерживающих дозах в течение длительного времени, что несет в себе риск развития осложнений со стороны органа зрения.

Лекарственные токсические нейропатии характеризуются двусторонним, безболезненным, прогрессирующим

снижением зрения. Часто начальным симптомом является дисхроматопсия и общее снижение цветочувствительности. По данным литературы, в большинстве случаев дисхроматопсия остается непропорциональной уровню снижения зрения [8, 9]. Острота зрения на момент обращения пациентов обычно составляет от 20/30 до 20/200 [9]. В начале заболевания пациенты отмечают появление размытости, «тумана» в точке фиксации (относительная скотома) с последующим постепенным снижением остроты зрения [10]. Подобно наследственным оптическим нейропатиям, токсические оптические нейропатии характеризуются избирательным наличием симметричных центральных или центроцекальных скотом, выявляемых при периметрии [11]. Помимо офтальмологических нарушений могут наблюдаться и неврологические, включающие парестезии или дизестезии в конечностях из-за сопутствующей периферической нейропатии [9].

Механизм развития токсического повреждения зависит от агента, но в большинстве случаев представлен прямым токсическим или опосредованным метаболическим воздействием на ганглиозные клетки сетчатки [9]. Нейротоксичность таких лекарственных средств обусловлена их влиянием на митохондриальное окислительное фосфорилирование и приводит к его дисфункции [8, 12, 13]. Наиболее восприимчивыми к токсическому повреждению оказываются волокна папилломакулярного пучка зрительного нерва из-за длинной протяженности немиелинизированной части волокон в сетчатке и отсутствия перехватов Ранвье, что приводит к невозможности сальтаторной проводимости, а также из-за малого калибра волокон и их высокой потребности в энергии в сочетании с ее низкой выработкой [13].

Нетоксичные нарушения необходимо учитывать при диагностике, и они должны быть исключены при проведении соответствующих исследований [10]. В ряде случаев трудно определить начало снижения зрения у пациентов при длительном приеме лекарственных средств из-за наличия у пациента сопутствующих офтальмологических заболеваний, например, катаракты или диабетической ретинопатии. Кроме того, пациенты могут получать несколько лекарственных средств с потенциальным токсическим воздействием на зрительный нерв.

При острых интоксикациях при офтальмоскопии может определяться легкая проминенция и гиперемия диска зрительного нерва (ДЗН), которая постепенно разрешается, и зрительный нерв приобретает бледный оттенок [14, 15]. При

длительных хронических интоксикациях ДЗН при офтальмоскопии выглядит нормальным с последующим медленным побледнением, начиная с височной половины [9].

Информативным методом исследования является оптическая когерентная томография (ОКТ), позволяющая оценить толщину слоя нервных волокон сетчатки и подтвердить его истончение при поражениях папилломакулярного пучка, которое начинается с нижнетемпорального сектора [15]. На поздних стадиях ОКТ демонстрирует истончение слоя нервных волокон сетчатки во всех секторах [16].

Амиодарон — часто назначаемый антиаритмический препарат, значительно снижающий смертность от ССЗ в кардиологической практике [17]. Основным показанием к использованию амиодарона является развитие угрожающих жизни желудочковых аритмий, однако препарат также применяется для купирования и профилактики рецидивов суправентрикулярных тахикардий (фибрилляция и трепетание предсердий, атриовентрикулярные узловые тахикардии). При пероральном применении биодоступность препарата составляет от 30 до 80 %. Средняя терапевтическая доза амиодарона достигается в течение одной недели, а период полувыведения препарата составляет от 20 до 100 дней [18].

По данным литературы, поражения органа зрения при приеме амиодарона разнообразны и могут быть представлены эпителиальными депозитами роговицы (vortex keratopathy, > 90 %) [19], конъюнктивы и хрусталика (передняя субкапсулярная катаракта) [19–21], фоточувствительностью (25–75 %), а также оптической нейропатией (≤ 1 –2 %) [19, 22]. Ежегодная заболеваемость амиодарон-ассоциированной оптической нейропатией (ААОН) находится в диапазоне от 0,36 до 2,0 % при среднесуточной дозе приема амиодарона 200 мг/сут, развитие ААОН среди мужского населения встречается в 3 раза чаще, чем среди женщин [23]. Клинически ААОН характеризуется двусторонним постепенным снижением зрения, хроническим отеком ДЗН, а для стабилизации процесса после отмены амиодарона требуется несколько месяцев [24].

В результате экспериментальных исследований установлено, что токсичность амиодарона обусловлена блокированием Na^+ , K^+ или Ca^{2+} -каналов [25] с последующим увеличением уровней L-допа и допамина, что приводит к изменению соотношения нейроактивных аминокислот и ингибиторных трансмисмитеров [26]. Нейротоксичность возникает вследствие ингибирования активности протеинкиназы С и кальмодулин-регулирующих ферментов, модулирующих вне- и внутриклеточные сигналы через мембрану нейронов [27].

Средняя продолжительность приема амиодарона до развития глазных осложнений разнообразна и варьирует в разных исследованиях. Н. Cheng и соавт. [23] отмечают, что именно продолжительность приема амиодарона, а не высокая суточная доза коррелирует с развитием ААОН. В работе R. Passman и соавт. [28] рассмотрены 296 опубликованных сообщений о побочных эффектах со стороны органа зрения при приеме амиодарона в средней суточной дозе 200 мг/сут (от 57 до 1200 мг/сут). Анализ данных показал, что средняя продолжительность приема амиодарона до начала снижения зрения составила около 9 мес (от 1 до 84 мес). В 85 % случаев отмечалось наличие отека ДЗН. После прекращения приема препарата улучшение зрения было зарегистрировано в 58 % случаев, в 21 % наблюдалось прогрессирующее снижение зрения и в 21 % — острота зрения оставалась без изменений.

В работе L. Johnson и соавт. [29] представлено 55 случаев ААОН, которая развивалась до 12 мес от начала приема амиодарона у 88 % пациентов, среднее время раз-

вития оптической нейропатии составило 4 мес, средняя суточная доза приема амиодарона составляла 400 мг/сут (от 100 до 1200 мг/сут). Семь (13 %) пациентов не предъявляли жалоб на снижение зрительных функций, у 22 (40 %) пациентов отмечалось резкое снижение зрения, у 26 (47 %) — постепенное. Острота зрения составляла от 20/20 до светоощущения, у 10 (18 %) пациентов было зарегистрировано выраженное снижение остроты зрения (20/200 и ниже). Дефекты поля зрения наблюдались в 91 % случаев. Нарушения цветового зрения отмечались у 20 (40 %) пациентов. В 85 % случаев ААОН при офтальмоскопии являлся отек ДЗН, а в 8 (15 %) случаях — ретробульбарная нейропатия без видимого отека ДЗН. Отек ДЗН сохранялся в среднем в течение 3 мес после отмены препарата.

В работе P. Nagra и соавт. [30] проанализированы 3 случая ААОН с улучшением остроты зрения после отмены амиодарона. Все пациенты принимали амиодарон в дозе 200 мг/сут на протяжении 3–12 мес. При офтальмоскопии во всех случаях определялся двусторонний отек ДЗН. После отмены амиодарона наступило улучшение зрительных функций, несмотря на сохранение отека ДЗН, который разрешился спустя 4 мес после прекращения приема препарата. Вероятнее всего, сохранение отека ДЗН может быть объяснено аккумуляцией амиодарона в нейрональной ткани при его длительном применении и периоде полувыведения до 100 дней [31, 32].

Одновременное применение нескольких антиаритмических препаратов может усугублять течение оптической нейропатии. Амиодарон вызывает дозозависимое увеличение уровня дигоксина за счет ингибирования его секреции из почечных канальцев [32]. Так, при комбинированном применении амиодарона и дигоксина у пациентов отмечалось выраженное прогрессирующее снижение зрения и нарушения цветоощущения [33–35].

В большинстве случаев при ААОН описаны двусторонние поражения. В исследовании L. Johnson и соавт. [29] среди 55 пациентов с ААОН в 36 (65 %) случаях авторы наблюдали билатеральный отек ДЗН, а в 19 (35 %) случаях — односторонний. Среди 19 случаев с односторонним отеком ДЗН в дальнейшем регистрировалось развитие отека ДЗН на парном глазу у 7 пациентов. По мнению авторов, односторонние поражения при ААОН могут наблюдаться в начале интоксикации и при увеличении продолжительности лечения по мере кумуляции амиодарона приобретать двусторонний характер.

Представленные в литературе нарушения поля зрения при ААОН разнообразны, описаны центральные и центро-цекальные скотомы, расширение области слепого пятна, аркуатные и альтитудинальные дефекты [29, 36].

В работе A. Martínez-López-Portillo и соавт. [37] оценивалась диагностическая значимость метода ОКТ при односторонней ААОН. На фоне приема амиодарона у пациента отмечалось снижение зрения правого глаза и развитие одностороннего отека ДЗН. Средняя толщина слоя нервных волокон сетчатки составила 188 мкм для правого глаза и 77 мкм для левого. Через 6 мес после отмены амиодарона толщина слоя нервных волокон сетчатки на правом глазу снизилась со 188 до 40 мкм, на левом глазу оставалась без изменений — 76 мкм. Авторы делают вывод об аксональной потере в ходе ААОН и предлагают проведение ОКТ для динамического наблюдения за структурными изменениями слоя нервных волокон сетчатки.

Стоит отметить, что пациенты, принимающие амиодарон, как правило, имеют сердечно-сосудистые факторы

риска (гипертоническая болезнь, нарушения сердечного ритма, гиперхолестеринемия, обструктивное апноэ сна), которые также могут быть причиной развития острых сосудистых нарушений, в частности передней ишемической оптической нейропатии (ПИОН). В связи с этим возникает необходимость в дифференциальной диагностике между данными состояниями для определения тактики лечения пациента. ААОН, в отличие от ПИОН, имеет медленное прогрессирующее начало, зачастую малозаметное для пациента [28], а также характеризуется билатеральным поражением в большинстве случаев. Ряд авторов отмечает, что отек ДЗН при ААОН имеет тенденцию к длительному сохранению и регистрируется в течение нескольких месяцев [24, 34], а также может сохраняться даже после отмены препарата из-за большого периода полувыведения амиодарона (до 100 дней) [32]. При ПИОН разрешение отека ДЗН происходит в более короткий период — в среднем от 2 до 6 нед [13].

На сегодняшний день патогенетическая терапия ААОН не разработана. Основным методом лечения данной категории пациентов является отмена приема препарата. В случае обнаружения ААОН необходимо проконсультироваться с врачом-кардиологом для обсуждения возможности и безопасности отмены амиодарона и перевода пациента на альтернативные антиаритмические препараты [38, 39]. В большинстве случаев после отмены амиодарона наблюдается тенденция к стабилизации зрительных функций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лекарственная токсическая оптическая нейропатия, как правило, развивается у пациентов, применяющих препараты в терапевтических дозах по поводу хронического заболевания, требующего длительного медикаментозного лечения или профилактики. В большинстве случаев лекарственные токсические нейропатии имеют скрытое и медленно прогрессирующее течение. ААОН является кумулятивным и дозозависимым осложнением приема амиодарона. В исходе заболевания при отмене препарата может наблюдаться как улучшение зрительных функций, так и их прогрессирующее снижение. Необходимо тщательное офтальмологическое обследование и мониторинг пациентов, принимающих амиодарон, для своевременной диагностики офтальмологических нарушений и принятия решения об отмене приема препарата, что позволит улучшить визуальный прогноз.

Литература/References

1. Оганов Р.Г., Концевая А.В., Калинина А.М. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011; 4: 4–9. [Oganov R.G., Koncevaia A.V., Kalinina A.M. Economic damage from cardiovascular diseases in the Russian Federation. Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika. 2011; 4: 4–9 (in Russian)].
2. Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А. и др. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России». Российский кардиологический журнал. 2012; 5 (97): 6–11. [Shal'nova S.A., Konradi A.O., Karpov Ju.A., et al. Analysis of mortality from cardiovascular diseases in 12 regions of the Russian Federation participating in the study "Epidemiology of cardiovascular diseases in various regions of Russia". Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2012; 5 (97): 6–11 (in Russian)].
3. Филатов А.Г., Тарашвили Э.Г. Эпидемиология и социальная значимость фибрилляции предсердий. Анналы Аритмологии. 2012; 2: 5–13. [Filatov A.G., Tarashvili E.G. Epidemiology and social significance of atrial fibrillation. Annaly Aritmologii. 2012; 2: 5–13 (in Russian)].

4. Ушكالова Е.А., Зырянов С.К., Думченко Е.В. Подходы к антиромботической терапии у пациентов пожилого возраста с фибрилляцией предсердий. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017; 13 (2): 275–83. doi: <http://dx.doi.org/10.20996/18196446-2017-13-2-275-283> [Ushkalova E.A., Zyryanov S.K., Dumchenko E.V. Approaches to antithrombotic therapy in elderly patients with atrial fibrillation. Racional'naja farmakoterapija v kardiologii. 2017; 13 (2): 275–83 (in Russian). doi: <http://dx.doi.org/10.20996/18196446-2017-13-2-275-283>]
5. Епифанов В.Г., Долгих В.Т. Сравнительное изучение эффективности оказания неотложной помощи при приступах фибрилляции предсердий больным артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца на догоспитальном этапе. Российский кардиологический журнал. 2010; 3 (83): 74–7. [Epifanov V.G., Dolgih V.T. A comparative study of the effectiveness of emergency care in attacks of atrial fibrillation in patients with arterial hypertension and ischemic heart disease in the prehospital phase. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2010; 3 (83): 74–7 (in Russian)].
6. Зотова И.В., Исаева М.Ю., Алехин М.Н. Оценка риска тромбоэмболий при мерцательной аритмии: современное состояние проблемы. Атеротромбоз. 2013; 1: 21–31. [Zotova I.V., Isaeva M.Ju., Alekhin M.N. Thromboembolic risk assessment for atrial fibrillation: current state of the problem. Aterotromboz. 2013; 1: 21–31 (in Russian)].
7. Сулимов В.А. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации ВНОК и ВНОА. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2011; 4: 1–82. [Sulimov V.A. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Recommendations VNOK and VNOA. Racional'naja farmakoterapija v kardiologii. 2011; 4: 1–82 (in Russian)].
8. Sharma P., Sharma R. Toxic optic neuropathy. Indian J. Ophthalmol. 2011; 59 (2): 137–41. doi: <https://doi.org/10.4103/0301-4738.77035>
9. Kerrison J.B. Optic neuropathies caused by toxins and adverse drug reactions. Ophthalmol. Clin. North Am. 2004; 17 (3): 481–8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ohc.2004.05.005>
10. Phillips P.H., Toxic and deficiency optic neuropathies. In: Miller N.R., Newman N.J., Biousse V., Kerrison J.B., eds. Walsh and Hoyt's Clinical Neuro-ophthalmology. 2005; 6: 455–6.
11. Behbehani R. Clinical approach to optic neuropathies. Clin. Ophthalmol. 2007; 1 (3 Sep.): 233–46. PMID: 19668477.
12. Carelli V., Ross-Cisneros F.N., Sadun A.A. Optic nerve degeneration and mitochondrial dysfunction: genetic and acquired optic neuropathies. Neurochem. Int. 2002; 40: 573–84. doi: [https://doi.org/10.1016/s0197-0186\(01\)00129-2](https://doi.org/10.1016/s0197-0186(01)00129-2)
13. Wang M.Y., Sadun A.A. Drug-related mitochondrial optic neuropathies. J. Neuroophthalmol. 2013; 33: 172–8. doi: <https://doi.org/10.1097/wno.0b013e3182901969>
14. Sharma M., Volpe N.J., Dreyer E.B. Methanol-induced optic nerve cupping. Arch. Ophthalmol. 1999; 117 (2): 286. doi: <https://doi.org/10.1001/archophth.117.2.286>
15. Barboni P., Carbonelli M., Savini G., et al. OPA1 mutations associated with dominant optic atrophy influence optic nerve head size. Ophthalmology. 2010; 117: 1547–53. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.12.042>
16. Barboni P., Savini G., Valentino M.L., et al. Retinal nerve fiber layer evaluation by optical coherence tomography in Leber's hereditary optic neuropathy. Ophthalmology. 2005; 112: 120–6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2004.06.034>
17. Macaluso D.C., Shults W.T., Fraunfelder F.T. Features of amiodarone-induced optic neuropathy. Am. J. Ophthalmol. 1999; 127 (5): 610–2. doi: [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(99\)00016-1](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(99)00016-1)
18. Immordino L., Connolly S., Crijns H., et al. Effects of dronedarone started rapidly after amiodarone discontinuation. Clin. Cardiol. 2013; 36 (2): 88–95. doi: <https://doi.org/10.1002/clc.22090>
19. Vassallo P., Trohman R.G. Prescribing amiodarone: an evidence-based review of clinical indications. JAMA. 2007; 298: 1312–22. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.298.11.1312>
20. Raizman M.B., Hamrah P., Holland E.J., et al. Drug-induced corneal epithelial changes. Survey of Ophthalmology. 2017; 62: 286–301. doi: <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2016.11.008>

21. Flach A.J., Dolan B.J. Amiodarone-induced lens opacities: an 8-year follow-up study. *Arch Ophthalmol.* 1990; 108: 1668–9.
22. Казарян А.А., Обвинцева Л.В., Лебенкова О.А., Барсегян А.С. Амидарон-индуцированная оптическая нейропатия: клинические случаи. *Российский офтальмологический журнал.* 2015; 8 (4): 43–53. [Kazaryan A.A., Obvintseva L.V., Lebenkova O.A., Barsегyan A.S. Amiodarone-induced optic neuropathy: clinical cases. *Russian ophthalmological journal.* 2015; 8 (4): 43–53 (in Russian)].
23. Cheng H.C., Yeh H.J., Huang N., et al. Amiodarone-associated optic neuropathy: a nationwide study. *Ophthalmology.* 2015; 122 (12 Dec.): 2553–9.
24. Macaluso D.C., Shults W.T., Fraunfelder F.T. Features of amiodarone-induced optic neuropathy. *Am. J. Ophthalmol.* 1999; 18 (5): 610–2.
25. Nicolas J., Hendriksen P.J., de Haan L.H., et al. In vitro detection of cardiotoxins or neurotoxins affecting ion channels or pumps using beating cardiomyocytes as alternative for animal testing. *Toxicol. in Vitro.* 2015; 29: 281–8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2014.11.010>
26. Turova A.Y. Effects of verapamil and amiodarone on sympathoadrenal system and balance of excitatory and inhibitory aminoacids in rat medulla oblongata. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2005; 139: 665–7. doi: <https://doi.org/10.1007/s10517-005-0372-5>
27. Silver P.J., Connell M.J., Dillon K.M., et al. Inhibition of calmodulin and protein kinase C by amiodarone and other class III antiarrhythmic agents. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1989; 3: 675–82. doi: <https://doi.org/10.1007/bf01857619>
28. Passman R.S., Bennett C.L., Purpura J.M., et al. Amiodarone-associated optic neuropathy: a critical review. *Am. J. Med.* 2012; 125 (5): 447–53. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.09.020>
29. Johnson L.N., Krohel G.B., Thomas E.R. The clinical spectrum of amiodarone-associated optic neuropathy. *J. Natl. Med. Assoc.* 2004; 96: 1477–91. PMC2568612
30. Nagra P.K., Foroozan R., Savino P.J., Castillo I., Sergott R.C. Amiodarone induced optic neuropathy. *Br. J. Ophthalmol.* 2003; 87: 420–2. doi: [10.1136/bjo.87.4.420](https://doi.org/10.1136/bjo.87.4.420)
31. Mansoor A.M., Puklin J.E., O'Grady R. Optic nerve ultrastructure following amiodarone therapy. *J. Clin. Neuro-ophthalmol.* 1988; 8: 231–7. PMID:2977138
32. Latini R., Tognoni G., Kates R.E. Clinical pharmacokinetics of amiodarone. *Clin. Pharmacokinet.* 1984; 9: 136–56. doi: <https://doi.org/10.2165/00003088-198409020-00002>
33. Yamreudeewong W., DeBisschop M., Martin L.G., Lower D.L. Potentially significant drug interactions of class III antiarrhythmic drugs. *Drug Saf.* 2003; 26 (6): 421–38. doi: <https://doi.org/10.2165/00002018-200326060-00004>
34. Venkatesh N., Singh B.N., Al-Sarraf L., Kannan R. Digoxin-desethylamiodarone interaction in the rat: comparison with the effects of amiodarone. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1986; 8 (2): 309–13. doi: [10.1097/00005344-198603000-00013](https://doi.org/10.1097/00005344-198603000-00013)
35. Rennie I.G. Clinically important ocular reactions to systemic drug therapy. *Drug Saf.* 1993; 9 (3): 196–211. doi: <https://doi.org/10.2165/00002018-199309030-00005>
36. Purvin V., Kawasaki A., Borruat F.X. Optic neuropathy in patients using amiodarone. *Arch. Ophthalmol.* 2006; 124 (5): 696–701. doi: [10.1001/archophth.124.5.696](https://doi.org/10.1001/archophth.124.5.696)
37. Martínez-López-Portillo A., Martínez-Gamero B., Mohamed-Noriega J., Cavazos-Adame H., Mohamed-Hamsho J. Behavior of disc oedema during and after amiodarone optic neuropathy: Case Report. *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* 2014; 8 (4): VD04-VD05. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4064863/>
38. Di Biase L., Mohanty P., Mohanty S., et al. Ablation versus amiodarone for treatment of persistent atrial fibrillation in patients with congestive heart failure and an implanted device: results from the AATAC multicenter randomized trial. *Circulation.* 2016; 134 (10): e189–e190. doi: <https://doi.org/10.1161/circulationaha.116.024003>
39. Sapp J.L., Wells G.A., Parkash R., et al. Ventricular tachycardia ablation versus escalation of antiarrhythmic drugs. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375: 111–21. doi: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1513614>

Вклад авторов в работу: Е.Э. Иойлева — идея и концепция публикации, научное редактирование; Н.А. Гаврилова — научное редактирование; А.В. Зиновьева — написание текста, сбор материала; М.В. Кац — сбор материала.

Поступила: 01.04.2019

Переработана: 19.08.2019

Принята к печати: 11.09.2019

Originally received: 01.04.2019

Final revision: 19.08.2019

Accepted: 11.09.2019

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Бескудниковский бульвар, д. 59а, Москва, 127486, Россия

Елена Эдуардовна Иойлева — д-р мед. наук, профессор, ученый секретарь

ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, 127486, Россия

Наталья Александровна Гаврилова — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой глазных болезней

Александра Витальевна Зиновьева — ординатор кафедры глазных болезней

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Россия

Михаил Валерьевич Кац — студент 6-го курса лечебного факультета

Для контактов: Александра Витальевна Зиновьева,

aleksandra.r@live.ru

S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, 59a, Beskudnikovsky blvd, Moscow, 127486, Russia

Elena E. Ioyleva — Dr. of Med. Sci., Professor, scientific secretary

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20, p. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Natalia A. Gavrilova — Dr. of Med. Sci., Professor, head of chair of eye diseases

Aleksandra V. Zinov'eva — resident, chair of eye diseases

First Moscow Medical University named after I.M. Sechenov, 8, building 2, ul. Trubetskaya, Moscow, 119991, Russia

Mikhail V. Kats — student, department of general medicine

Contact information: Aleksandra V. Zinov'eva,

aleksandra.r@live.ru