



Обзор

# Амиодарон-индуцированные поражения кожи

Д.И. Трухан✉, М.Ю. Рожкова, И.А. Викторова

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия

✉dmitry\_trukhan@mail.ru

## Аннотация

Важной составляющей рациональной фармакотерапии является лекарственная безопасность – одно из приоритетных базисных направлений современной медицины и фармации. Часто наличие побочных эффектов препарата, несмотря на его эффективность, является препятствием для его применения или требует тщательного мониторинга в процессе терапии. В качестве примера данного тезиса можно рассматривать амиодарон – самый известный и самый назначаемый антиаритмический препарат, который используется в клинической практике с 1960-х годов. К «типичным» проблемам относится влияние амиодарона на щитовидную железу, при этом наиболее серьезные – легочные (индуцированный амиодароном пневмонит или интерстициальный фиброз легких) и печеночные – недооцениваются в практике врачами, назначающими амиодарон в качестве препарата 1-го выбора. В представленном обзоре рассмотрены дерматологические побочные эффекты амиодарона.

**Ключевые слова:** амиодарон, побочные эффекты, эксфолиативный дерматит, фоточувствительность, фотосенсибилизация, немеланомный рак кожи, синдром синего человека, алопеция, лекарственно-индуцированная красная волчанка.

**Для цитирования:** Трухан Д.И., Рожкова М.Ю., Викторова И.А. Амиодарон-индуцированные поражения кожи. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (7): 106–111. DOI: 10.47407/kr2023.4.8.00338

Review

## Amiodarone-induced skin lesions

Dmitry I. Trukhan✉, Maria Yu. Rozhkova, Inna A. Viktorova

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

✉dmitry\_trukhan@mail.ru

## Abstract

An important component of rational pharmacotherapy is drug safety – one of the priority basic areas of modern medicine and pharmacy. Often, the presence of side effects of a drug, despite its effectiveness, is an obstacle to its use or requires careful monitoring during therapy. As an example of this thesis, we can consider amiodarone, the best-known and most prescribed antiarrhythmic drug, which has been used in clinical practice since the 60s. “Typical” problems include the effect of amiodarone on the thyroid gland, while the most serious – pulmonary (amiodarone-induced pneumonitis or interstitial fibrosis of the lungs) and liver – are underestimated in practice by doctors prescribing amiodarone as a 1st choice drug. This review examines the dermatological side effects of amiodarone.

**Key words:** amiodarone, side effects, exfoliative dermatitis, photosensitivity, photosensitization, non-melanoma skin cancer, blue man syndrome, alopecia, drug-induced lupus erythematosus.

**For citation:** Trukhan D.I. Rozhkova M. Yu., Viktorova I.A. Amiodarone-induced skin lesions. *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (7): 106–111 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.8.00338

Важной составляющей рациональной фармакотерапии является лекарственная безопасность – одно из приоритетных базисных направлений современной медицины и фармации [1, 2].

Часто наличие побочных эффектов препарата, несмотря на его эффективность, является препятствием для его применения или требует тщательного мониторинга в процессе терапии. В качестве примера данного тезиса можно рассматривать амиодарон – самый известный и самый назначаемый антиаритмический препарат, который используется в Европе с 1960-х годов [3, 4] и в США с 1970-х годов [3]. В европейских рекомендациях 2020 г. [5] отмечается, что амиодарон рекомендуется для длительного контроля ритма у всех пациентов с фибрилляцией предсердий, в том числе и при сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса. Однако из-за его экстракардиальной токсичности, в первую очередь, следует рассматривать применение

других антиаритмических препаратов. Подобная рекомендация присутствует и в отечественных рекомендациях 2020 г. [6], поскольку препарат вызывает различные внекардиальные побочные эффекты (щитовидная железа, печень, легкие, глаза), особенно при длительном применении, обоснованно его назначение лишь при неэффективности или невозможности назначения других антиаритмических препаратов.

Побочные эффекты амиодарона широко обсуждаются в многочисленных публикациях. Так, на запрос «side effects of amiodarone» (от 17.10.2023) в электронной информационной базе данных PubMed найдено 5460 источников, на аналогичный запрос «побочные эффекты амиодарона» в отечественной научной электронной библиотеке Elibrary.ru – 690 источников.

К «типичным» проблемам относится влияние амиодарона на щитовидную железу [7–9], при этом наиболее серьезные – легочные (индуцированный амиодаро-

ном пневмонит или интерстициальный фиброз легких) [10–12] и печеночные [13–16] – недооцениваются в практике врачами, назначающими амиодарон в качестве препарата 1-го выбора [17, 18]. Кроме этого, увеличивается число сообщений о развитии у пациентов DRESS-синдрома (лихорадка, сыпь, эозинофилия, аденопатия, гепатит, интерстициальная нефропатия, легочный фиброз) [17, 19].

Дерматологические осложнения, связанные с применением амиодарона, являются часто встречающимися проблемами антиаритмической терапии. Так, при длительном применении амиодарона их частота достигает почти 75% [20].

При описании активного вещества амиодарон\* в справочнике Видаль указаны следующие дерматологические реакции, связанные с приемом амиодарона: кожная сыпь, эксфолиативный дерматит, фоточувствительность, алопеция; редко – серо-голубое окрашивание кожных покровов.

### Эксфолиативный дерматит

Лекарственно-индуцированный эксфолиативный дерматит (ЭД) представляет собой группу редких и тяжелых реакций гиперчувствительности к лекарственным препаратам, поражающих кожу и обычно возникающих от нескольких дней до нескольких недель после воздействия препарата. Мультиформная эритема, синдром Стивенса–Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) являются основными клиническими проявлениями медикаментозно-индуцированного ЭД [21]. Развитие ЭД на фоне терапии амиодароном является редким, но прогностически серьезным осложнением лекарственной терапии [22].

Нами найдены два описания развития ТЭН на фоне терапии амиодароном с летальным исходом. У 75-летнего итальянского мужчины через 10 дней после начала приема амиодарона появилась выраженная эритема в подмышечных и паховой области, которая впоследствии распространилась на более обширные участки с образованием волдырей на веках, во рту и в перигенитальной области. Несмотря на перфузию метилпреднизолона (80 мг в день внутривенно), в последние дни заболевание ухудшилось. При дерматологическом осмотре наблюдалась генерализованная буллезная сыпь с широкими и вялыми волдырями [23]. У 71-летней женщины в Новой Зеландии через 3 мес после начала приема амиодарона развилась обширная эритема, волдыри и эрозии, охватывающие 50% площади поверхности тела, а также пятнисто-папулезная сыпь на конечностях, что соответствует диагнозу ТЭН. У нее развился сепсис после двусторонней пневмонии с плевральным выпотом, и она умерла через 7 дней после госпитализации [24].

Британские дерматологи привели описание двух случаев, закончившихся благоприятно. У мужчины 68 лет

через 5 нед с начала приема амиодарона на коже появилась зудящая, макулярная, эритематозная сыпь на лице, конечностях и туловище, которая быстро приобрела сливной характер, типичный для ЭД, охватывающего около 70% поверхности тела пациента. В другом случае, у мужчины 78 лет через 6 дней после начала приема амиодарона по 200 мг три раза в день, развилось ярко выраженное симметричное периферическое шелушение и эритематозная сыпь, которая была диагностирована как ЭД, с распространением более чем на 70% поверхности тела [25].

### Фотосенсибилизация и фоточувствительность

Фотосенсибилизация – это общий термин, описывающий состояние высокой чувствительности к ультрафиолетовым лучам (фоточувствительности). Фотосенсибилизирующие лекарственные реакции – это кожные высыпания, возникающие после воздействия ультрафиолетового излучения у пациентов, применяющих лекарственные препараты. Эти реакции разделяются на фототоксические и фотоаллергические, причем первые встречаются гораздо чаще [26]. Реакции фоточувствительности, вызванные амиодароном, являются обычным явлением [27].

Амиодарон во всех обзорах [26, 28–30], посвященных лекарственной фоточувствительности, возглавляет список потенциальных препаратов-виновников (culprit drugs). Амиодарон вызывает фоточувствительность у 75% пациентов, получавших этот препарат. Развитие фоточувствительности зависит от суммарной дозы амиодарона (40 г – это минимальная необходимая совокупная доза). При обычно используемых схемах фоточувствительности можно ожидать через 4 мес непрерывного лечения амиодароном, и она, по-видимому, не связана с типом кожи. Фоточувствительность постепенно снижается и возвращается к норме через 4–12 мес после отмены амиодарона [31].

В недавно опубликованном систематическом обзоре «Фотоиндуцированные кожные реакции на сердечно-сосудистые препараты» авторы отмечают, что пока остается неясным повышают ли фотосенсибилизирующие препараты риск рака кожи [32]. Однако стоит вспомнить, что согласно данным двух фармакоэпидемиологических исследований, выполненных с использованием данных Датского национального регистра рака [33, 34], была продемонстрирована связь между приемом тиазидного диуретика гидрохлоротиазида (ГХТ) и повышенным риском развития немеланомного рака кожи (НМРК) – базально-клеточной карциномы (БКК) и плоскоклеточного рака кожи (ПРК). Применение ГХТ (в суммарной дозе  $\geq 50\ 000$  мг) было связано с относительным риском (ОР) 1,29 (95% доверительный интервал – ДИ 1,23–1,35) для БКК и ОР 3,98 (95% ДИ 3,68–4,31) для ПРК. Возможным механизмом развития НМРК является фотосенсибилизирующее действие

\*Амиодарон. Описание, показания, дозировки, противопоказания активного вещества AMIODARONE (vidal.ru). URL: <https://www.vidal.ru/drugs/molecule/58>

ГХТ. Риск развития НМРК возрастал при увеличении суммарной (накопленной) дозы ГХТ. При кумулятивной дозе  $\geq 200\ 000$  мг ГХТ отмечены ОР 1,54 (95% ДИ 1,38–1,71) для БКК и ОР 7,38 (95% ДИ, 6,32–8,60) для ПРК.

Ассоциация ГХТ с НМРК в дальнейшем получила подтверждение в исследованиях и обзорах, выполненных в Португалии [35], Испании [36], Франции [37, 38], Великобритании [39], США [40], Канаде [41], Бразилии [42], Тайване [43]. В исследованиях ученых из Тайваня [43] и США [44] была отмечена и связь применения ГХТ с развитием меланомы.

Британский дерматолог В. Monk в конце XX в. сообщил о четырех случаях развития БКК у пациентов, получавших лечение амиодароном [45, 46]. В публикации [47] начала XXI в. он указал еще на три аналогичных случая. Еще один случай развития БКК описали британские дерматологи у 60-летней пациентки, которая находилась за пределами Великобритании [48]. Три года подряд она лечилась амиодароном из-за резистентных желудочковых и наджелудочковых аритмий с хорошим эффектом. Тем не менее она была вынуждена прекратить лечение из-за значительных побочных эффектов на щитовидную железу и печень, а также сильной чувствительности к свету. Дерматологи из Израиля описали у пациента амиодарон-индуцированную пигментацию кожи и множественные БКК [49].

### «Синдром синего человека»

Если реакции фоточувствительности, вызванные амиодароном, часто отмечаются в ходе терапии амиодароном, то специфическое окрашивание кожи синего цвета (Blue man syndrome – «синдром синего человека») является необычным побочным эффектом амиодарона и встречается менее чем у 3% пациентов, проходящих длительную терапию препаратом [27, 50]. Патогенез «синдрома синего человека» может быть связан либо с ускоренным физиологическим старением клеток дермы, приводящим к накоплению липофусцина (красящего пигмента) в лизосомах, либо возникает в результате непосредственного накопления амиодарона и его метаболитов в коже [51].

В недавно опубликованном обзоре [52] проведен анализ публикаций, включавших описание 32 случаев развития у пациентов амиодарон-индуцированного «синдрома синего человека». «Синдром синего человека» чаще развивается у лиц европеоидной расы (имеющими I–IV фототипы кожи) старших возрастных групп 60–70 лет (56,7%) и старше 70 лет (26,7%), среди пациентов преобладали мужчины (78,8%).

Развитию «синдрома синего человека» в большинстве случаев предшествовал длительный прием амиодарона и достижение определенной кумулятивной дозы. После отмены амиодарона в большинстве случаев было отмечено постепенное улучшение (чаще заключающееся в снижении интенсивности синего-серой окраски кожи), при этом временной промежуток составлял более 1 года. У одного пациента, наблюдавшего

в течение 33 мес после отмены амиодарона, массивная гиперпигментация синего-серого цвета оказалась обратимой [31].

### Алопеция

Греческие кардиологи [53] описали клинический случай развития алопеции у 85-летнего мужчины, который через 6 мес после начала приема амиодарона заметил значительное выпадение волос на коже головы. В частности, он сообщал о том, что пучки волос выпадают каждый раз, когда он расчесывает волосы. Через 3 мес после прекращения приема амиодарона густота волос пациента восстановилась, и дальнейшего выпадения волос не наблюдалось. Авторы отмечают, что механизм этого неблагоприятного эффекта терапии амиодароном неизвестен. Опубликовано описание еще нескольких случаев развития алопеции на фоне терапии амиодароном [54–58]. В большинстве клинических случаев наблюдалось значительное выпадение волос, в одном случае произошла полная алопеция [55]. У всех пациентов этот побочный эффект был полностью обратимым после прекращения приема амиодарона. Однако в двух случаях возобновление приема амиодарона привело к рецидиву алопеции [56, 58]. Можно предположить, что истинная частота выпадения волос, вызванного амиодароном, может быть недооценена, поскольку в ряде случаев этот побочный эффект может быть умеренно выраженным, а часть пациентов (мужчины пожилого возраста) могут не акцентировать на нем свое внимание.

### Лекарственно-индуцированная красная волчанка

Необходимо отметить, что в описании активного вещества амиодарон не указан еще один возможный дерматологический побочный эффект – лекарственно-индуцированная красная волчанка (ЛИКВ). Это аутоиммунный феномен, при котором воздействие лекарственного препарата приводит к развитию клинических проявлений, подобных системной красной волчанке (СКВ), но отличающихся обратимостью поражения органов-мишеней при прекращении воздействия провоцирующего фактора [59].

Американские нефрологи [60] описали клинический случай развития у 69-летнего мужчины после начала приема хлорталидона и амиодарона острого повреждения почек, сыпи и ЛИКВ, диагностированная серологически. Биопсия почки показала острый интерстициальный нефрит, а не волчаночно-индуцированный гломерулонефрит. Авторами подчеркивается роль биопсии почки в установлении патологического диагноза и определении терапии при ЛИКВ.

Индийским автором [61] описан случай фибрилляции предсердий у пожилого мужчины, который поступил с системными признаками волчанки после полугодовой терапии амиодароном. Испанскими врачами [62] представлен случай развития ЛИКВ у 71-летней женщины. Немецкие врачи [63] указали на

развитие у мужчины типичных клинических признаков ЛИКВ вместе с веррукозным эндокардитом и плевроперикардиальным выпотом, вызванным лечением амиодароном. После прекращения лечения амиодароном пациент полностью выздоровел. Американские исследователи [64] описали клинический случай возникновения ЛИКВ у 37-летнего мужчины вскоре после начала приема амиодарона. После прекращения воздействия препарата пациент полностью выздоровел.

Врачи из Пуэрто-Рико [65] привели описание 68-летней пациентки с клиническими проявлениями ЛИКВ после пяти лет лечения амиодароном. У нее были генерализованные высыпания на коже, артралгии на верхних и нижних конечностях, связанные с трудностями при ходьбе. Лабораторные результаты показали положительный тест на антинуклеарные антитела и биопсию кожной сыпи, показывающую поверхностную и глубокую периваскулярную инфильтрацию лимфоцитов, гистиоцитов и эозинофилов. После отмены амиодарона у нее наступила

полная ремиссия всех признаков и симптомов. Авторы отмечают, ранняя диагностика является важным условием для быстрого вмешательства и предотвращения дальнейших осложнений, связанных с этим редким побочным эффектом. Лечение ЛИКВ основано прежде всего на отмене препарата-виновника [66, 67].

## Заключение

В представленном обзоре рассмотрены дерматологические проблемы, возникающие у пациентов, принимающих амиодарон. Следует отметить, что при проведении тщательного обследования у пациентов с дерматологическими побочными эффектами амиодарона выявляются и другие побочные эффекты, часто прогностически более значимые и требующие соответствующего мониторинга [3, 11, 52, 68, 69].

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

## Литература / References

1. Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Лекарственная безопасность в гастроэнтерологии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2013; 4: 81–7. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21440231>  
Tarasova LV, Trukhan DI. Drug safety in gastroenterology. Experimental and clinical gastroenterology. 2013; 4: 81–7. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21440231> (in Russian)
2. Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в реальной клинической практике сквозь призму multimorbidity и лекарственной безопасности. Клинический разбор в общей медицине. 2020; 2: 29–39. DOI: 10.47407/kr2020.1.2.00015  
Truhan DI. Rational pharmacotherapy in real clinical practice through the prism of multimorbidity and drug safety. Clinical review for general practice. 2020; 2: 29–39. DOI: 10.47407/kr2020.1.2.00015 (in Russian).
3. Weiss SR, Lim HW, Curtis G. Slate-gray pigmentation of sun-exposed skin induced by amiodarone. J Am Acad Dermatol. 1984; 11 (5 Pt. 1): 898–900. DOI: 10.1016/s0190-9622 (84)80479-x
4. Yones SS, O'Donoghue NB, Palmer RA et al. Persistent severe amiodarone-induced photosensitivity. Clin Exp Dermatol 2005; 30 (5): 500–2. DOI: 10.1111/j.1365-2230.2005.01820.x
5. Hindricks G, Potpara T, Dagres N et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2020 Aug 29; ehaa612. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612
6. Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021; 26 (7): 4594. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4594  
Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. Russ J Cardiol. 2021; 26 (7): 4594. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4594 (in Russian).
7. Medić F, Bakula M, Alfirević M et al. Amiodarone and thyroid dysfunction. Acta Clin Croat. 2022; 61 (2): 327–41. DOI: 10.20471/acc.2022.61.02.20
8. Mohammadi K, Shafie D, Vakhshoori M et al. Prevalence of amiodarone-induced hypothyroidism; A systematic review and meta-analysis. Trends Cardiovasc Med. 2023; 33 (4): 252–62. DOI: 10.1016/j.tcm.2022.01.001
9. Rahimi-Bashar F, Vahedian-Azimi A, Dalvand S et al. Prevalence of Amiodarone Induced Hypothyroidism and Hyperthyroidism in Patients with Heart Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. Curr Med Chem. 2023; 30 (23): 2690–9. DOI: 10.2174/0929867329666220831145651
10. Papisris SA, Triantafyllidou C, Kolilekas L et al. Amiodarone: review of pulmonary effects and toxicity. Drug Saf. 2010; 33 (7): 539–58. DOI: 10.2165/11532320-000000000-00000
11. Сивякова О.Н., Шманова Н.Ю., Дулеба А.П. Случай множественных побочных эффектов амиодарона. Consilium Medicum. 2018; 20 (5): 71–4. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.5.71-74  
Siviyakova ON, Shmanova NYu, Duleba AP. A clinical case of multiple amiodarone side effects development. Consilium Medicum. 2018; 20 (5): 71–4. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.5.71-74 (in Russian).
12. Feduska ET, Thoma BN, Torjman MC, Goldhammer JE. Acute Amiodarone Pulmonary Toxicity. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2021; 35 (5): 1485–94. DOI: 10.1053/j.jvca.2020.10.060
13. Babatin M, Lee SS, Pollak PT. Amiodarone hepatotoxicity. Curr Vasc Pharmacol. 2008; 6 (3): 228–36. DOI: 10.2174/157016108784912019
14. Balint Ilie C, Montón Dito JM, Esteban Molina A. Severe acute hepatic failure secondary to amiodarone overdose. Med Clin (Barc). 2023; 160 (2): 97–8. DOI: 10.1016/j.medcli.2022.09.008
15. Nagai H, Amemiya T, Suzuki H. Risk factors for amiodarone-induced liver injury: A retrospective analysis of medical records. Int J Clin Pharmacol Ther. 2023; 61 (10): 455–9. DOI: 10.5414/CP204428
16. Calderon-Martinez E, Landazuri-Navas S, Kaya G, Cinicola J. Chronic Oral Amiodarone as a Cause of Acute Liver Failure. J Med Cases. 2023; 14 (2): 59–63. DOI: 10.14740/jmc4044
17. Тарасов А.В. Вопросы безопасности антиаритмической терапии. Consilium Medicum. 2014; (10): 44–9. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22441950>  
Tarasov AV. Safety issues of antiarrhythmic therapy. Consilium Medicum. 2014; (10): 44–9. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22441950> (in Russian).
18. Hamilton DSr, Nandkeolyar S, Lan H et al. Amiodarone: A Comprehensive Guide for Clinicians. Am J Cardiovasc Drugs. 2020; 20 (6): 549–558. DOI: 10.1007/s40256-020-00401-5
19. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol. 2014 Dec 2; 64 (21): 1–76. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.03.022
20. Jaworski K, Walecka I, Rudnicka L et al. Cutaneous adverse reactions of amiodarone. Med Sci Monit. 2014; 20: 2369–72. DOI: 10.12659/MSM.890881
21. Yacoub MR, Berti A, Campochiaro C et al. Drug induced exfoliative dermatitis: state of the art. Clin Mol Allergy. 2016; 14 (1): 9. DOI: 10.1186/s12948-016-0045-0
22. Duperrat B. Principle histoclinical forms of iatrogenic eruptions. Rev Stomatol Chir Maxillofac. 1976; 77 (5): 705–11. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/137509/>
23. Bencini PL, Crosti C, Sala F et al. Toxic epidermal necrolysis and amiodarone treatment. Arch Dermatol. 1985; 121: 838. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4015131/>

24. Yung A, Agnew K, Snow J, Oliver F. Two unusual cases of toxic epidermal necrolysis. *Australas J Dermatol.* 2002; 43 (1): 35–8. DOI: 10.1046/j.1440-0960.2002.00549.x
25. Moots RJ, Banerjee A. Exfoliative dermatitis after amiodarone treatment. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1988 May 7; 296 (6632): 1332–3. DOI: 10.1136/bmj.296.6632.1332-d
26. Montgomery S, Worswick S. Photosensitizing drug reactions. *Clin Dermatol.* 2022; 40 (1): 57–63. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2021.08.014
27. Jolly U, Klein G. Blue man syndrome. *CMAJ.* 2016; 188 (8): 604. DOI: 10.1503/cmaj.150393
28. Lugović-Mihčić L, Duvančić T, Ferček I et al. Drug-Induced Photosensitivity – a Continuing Diagnostic Challenge. *Acta Clin Croat.* 2017; 56 (2): 277–83. DOI: 10.20471/acc.2017.56.02.11
29. Kim WB, Shelley AJ, Novice K et al. Drug-induced phototoxicity: A systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2018; 79 (6): 1069–75. DOI: 10.1016/j.jaad.2018.06.061
30. Blakely KM, Drucker AM, Rosen CF. Drug-Induced Photosensitivity—An Update: Culprit Drugs, Prevention and Management. *Drug Saf.* 2019; 42 (7): 827–47. DOI: 10.1007/s40264-019-00806-5
31. Rappersberger K, Hönigsmann H, Ortel B et al. Photosensitivity and hyperpigmentation in amiodarone-treated patients: incidence, time course, and recovery. *J Invest Dermatol.* 1989; 93 (2): 201–9. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12277571
32. Götzinger F, Reichrath J, Millenaar D et al. Photoinduced skin reactions of cardiovascular drugs—a systematic review. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2022; 8 (4): 420–30. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvao17
33. Pottegård A, Hallas J, Olesen M et al. Hydrochlorothiazide use is strongly associated with risk of lip cancer. *J Intern Med.* 2017; 282 (4): 322–31. DOI: 10.1111/joim.12629
34. Pedersen SA, Gaist D, Schmidt SAJ et al. Hydrochlorothiazide use and risk of non-melanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark. *J Am Acad Dermatol.* 2018; 78 (4): 673–81.e9. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.11.042
35. Garrido PM, Borges-Costa J. Hydrochlorothiazide treatment and risk of non-melanoma skin cancer: Review of the literature. *Rev Port Cardiol (Engl Ed).* 2020; 39 (3): 163–70. DOI: 10.1016/j.repc.2019.07.008
36. Lecaros-Astorga DA, Molina-Guarneros JA, Rodríguez-Jiménez P et al. Hydrochlorothiazide use and risk of non-melanoma skin cancer in Spain: A case/non-case study. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2021; 59 (4): 280–8. DOI: 10.5414/CP203769
37. Becquart O, Guillot B, Bourrain J-L et al. Hydrochlorothiazide use and risk of skin cancers: A systematic review. *Rev Med Interne.* 2019; 40 (9): 617–22. DOI: 10.1016/j.revmed.2019.04.008
38. Letellier T, Le Borgne F, Kerleau C et al; Divat Consortium. Association between Use of Hydrochlorothiazide and Risk of Keratinocyte Cancers in Kidney Transplant Recipients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020; 15 (12): 1804–13. DOI: 10.2215/CJN.02560220
39. Carney K, Cousins M. Does hydrochlorothiazide increase the incidence of skin, lip and oral cancer in a UK population? *Evid Based Dent.* 2022; 23 (1): 38–9. DOI: 10.1038/s41432-022-0255-x
40. Eworuke E, Haug N, Bradley M et al. Risk of Nonmelanoma Skin Cancer in Association With Use of Hydrochlorothiazide-Containing Products in the United States. *JNCI Cancer Spectr.* 2021; 5 (2): pkab009. DOI: 10.1093/jncics/pkab009
41. Rouette J, Yin H, Pottegård A et al. Use of Hydrochlorothiazide and Risk of Melanoma and Nonmelanoma Skin Cancer. *Drug Saf.* 2021; 44 (2): 245–4. DOI: 10.1007/s40264-020-01015-1
42. de Macedo Andrade AC, Felix FA, França GM et al. Hydrochlorothiazide use is associated with the risk of cutaneous and lip squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2022; 78 (6): 919–30. DOI: 10.1007/s00228-022-03299-x
43. Shao SC, Lai CC, Chen YH et al. Associations of thiazide use with skin cancers: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2022; 20 (1): 228. DOI: 10.1186/s12916-022-02419-9
44. Habel LA, Achacoso N, Fireman B et al. Hydrochlorothiazide and risk of melanoma subtypes. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2021; 30 (10): 1396–. DOI: 10.1002/pds.5266
45. Monk B. Amiodarone-induced photosensitivity and basal-cell carcinoma. *Clin Exp Dermatol.* 1990; 15 (4): 319–20. DOI: 10.1111/j.1365-2230.1990.tb02102.x
46. Monk BE. Basal cell carcinoma following amiodarone therapy. *Br J Dermatol.* 1995; 133 (1): 148–9. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1995.tb02515.x
47. Monk B. Amiodarone and basal cell carcinoma, coincidence or association? *Br J Dermatol.* 2004 October; 151 (4): 933. URL: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2004.06192.x>
48. Hall MA, Annas A, Nyman K et al. Basalioma after amiodarone therapy—not only in Britain. *Br J Dermatol.* 2004; 151 (4): 932–3; author reply 933. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2004.06193.x
49. Maoz KB, Dvash S, Brenner S, Brenner S. *Int J Dermatol.* 2009; 48 (12): 1398–400. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2008.03819.x
50. Fishman TJ, Spencer S, Harrell R, Salabei JK. Amiodarone induced "Blue man syndrome"; an unusual presentation. *Heart Lung.* 2020; 49 (2): 202–3. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2019.11.005
51. Safdar A, Ahmed T, Fatima S, Nasser MM. Amiodarone Related Skin Toxicity -The Blue Man Syndrome; a Case Report and Review of Literature. *Curr Probl Cardiol.* 2022; 47 (11): 101315. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101315
52. Трухан Д.И. Амiodарон-индуцированное поражение кожи: в фокусе синдром синего человека. *Медицинский совет.* 2023; 17 (16): 120–8. URL: <https://doi.org/10.21518/ms2023-318>
- Trukhan DI. Amiodaron-induced skin lesion: focus on blue man syndrome. *Meditinskiiy Sovet.* 2023; 17 (16): 120–8. DOI: 10.21518/ms2023-318 (in Russian).
53. Korantzopoulos P, Kyrilas K, Goudevenos JA. Amiodarone-induced hair loss: case report and review of the literature. *QJM.* 2015; 108 (4): 325–7. DOI: 10.1093/qjmed/hcs168
54. McGovern B, Garan H, Kelly E, Ruskin JN. Adverse reactions during treatment with amiodarone hydrochloride. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983; 287: 175–80. DOI: 10.1136/bmj.287.6386.175
55. Samanta A, Jones GR, Burden AC. Adverse reactions during treatment with amiodarone hydrochloride. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983; 287: 503. DOI: 10.1136/bmj.287.6390.503-c
56. McKenna WJ, Harris L, Rowland E et al. Amiodarone for long-term management of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1984; 54 (7): 802–10. DOI: 10.1016/s0002-9149(84)80212-x
57. Samuel LM, Davie M, Starkey IR. Amiodarone and hair loss. *Postgrad Med J.* 1992; 68 (803): 771. DOI: 10.1136/pgmj.68.803.771-a
58. Ahmad S. Amiodarone and reversible alopecia. *Arch Intern Med.* 1995; 155 (10): 1106. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7748057/>
59. Хадиева Е.И., Якупова С.П., Абдракипов Р.З., Журавлева Н.В. Лекарственно-индуцированная красная волчанка. *Практическая медицина.* 2023; 21 (3): 44–47. DOI: 10.32000/2072-1757-2023-3-44-47 Khadieva EI, Yakupova SP, Abdrakipov RZ, Zhuravleva NV. Drug-induced lupus erythematosus. *Drug-induced lupus erythematosus. Practical medicine.* 2023; 21 (3): 44–7. DOI: 10.32000/2072-1757-2023-3-44-47 (in Russian).
60. Selamet U, Hanna RM, Sisk A et al. Acute interstitial nephritis and drug-induced systemic lupus erythematosus due to chlorthalidone and amiodarone: A case report. *SAGE Open Med Case Rep.* 2020; 8: 2050313X20910029. DOI: 10.1177/2050313X20910029
61. Kundu AK. Amiodarone-induced systemic lupus erythematosus. *J Assoc Physicians India.* 2003; 51: 216–7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12725272/>
62. Susano R, Caminal L, Ramos D, Díaz B. Amiodarone induced lupus. *Ann Rheum Dis.* 1999; 58 (10): 655–6. DOI: 10.1136/ard.58.10.655
63. Sheikhzadeh A, Schäfer U, Schnabel A. Drug-induced lupus erythematosus by amiodarone. *Arch Intern Med.* 2002; 162 (7): 834–6. DOI: 10.1001/archinte.162.7.834
64. Yachoui R, Saad W. Amiodarone-induced lupus-like syndrome. *Am J Ther.* 2015; 22 (1): e20-1. DOI: 10.1097/MJT.0b013e318296ee78
65. Fernández González F, Miranda S, Santiago Casiano M et al. An unexpected side-effect of a commonly used drug. *Bol Asoc Med P R.* 2013; 105 (3): 50–2. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24282922/#full-view-affiliation-1>
66. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Capsoni F et al. Drug-induced lupus erythematosus. *Autoimmunity.* 2005; 38 (7): 507–18. DOI: 10.1080/08916930500285857
67. Marzano AV, Vezzoli P, Crossti C. Drug-induced lupus: an update on its dermatologic aspects. *Lupus.* 2009; 18 (11): 935–40. DOI: 10.1177/0961203309106176
68. Bahadir S, Apaydin R, Cobanoilu U et al. Amiodarone pigmentation, eye and thyroid alterations. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2000; 14 (3): 194–5. DOI: 10.1046/j.1468-3083.2000.00039.x
69. Nikolidakis S, Kyriakides ZS, Barbatis C. Images in cardiology. Blue-grey cutaneous discolouration secondary to amiodarone treatment. *Heart.* 2006; 92 (4): 436. DOI: 10.1136/hrt.2005.072694

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Трухан Дмитрий Иванович** – д-р мед. наук, доц., проф. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней, ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: dmitry\_trukhan@mail.ru; ORCID 0000-0002-1597-1876

**Рожкова Мария Юрьевна** – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней, ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: marroj@mail.ru; ORCID 0000-0002-7695-149X

**Викторова Инна Анатольевна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней, ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: vic-inna@mail.ru; ORCID 0000-0001-8728-2722

Поступила в редакцию: 19.10.2023

Поступила после рецензирования: 25.10.2023

Принята к публикации: 26.10.2023

**INFORMATION ABOUT THE AUTHORS**

**Dmitry I. Trukhan** – D. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University. E-mail: dmitry\_trukhan@mail.ru; ORCID 0000-0002-1597-1876

**Maria Yu. Rozhkova** – Cand. Sci. (Med.), Omsk State Medical University. E-mail: marroj@mail.ru; ORCID 0000-0002-7695-149X

**Inna A. Viktorova** – D. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University. E-mail: vic-inna@mail.ru; ORCID 0000-0001-8728-2722

Received: 19.10.2023

Revised: 25.10.2023

Accepted: 26.10.2023