

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО

Рецензия д.м.н., зав. кафедрой госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО, профессора Демко Ирины Владимировны на реферат ординатора второго года обучения по специальности «Терапия» Галанина Владислава Васильевича по теме: «Лекарственно-индуцированные поражения легких. Амiodарон-индуцированный экзогенный токсический альвеолит»

Рецензия на реферат – это критический отзыв о проведенной самостоятельной работе ординатора с литературой по выбранной специальности обучения, включающий анализ степени раскрытия выбранной тематики, перечисление недочетов и рекомендаций по оценке.

Ознакомившись с рефератом, преподаватель убеждается в том, что ординатор владеет описанным материалом, умеет его анализировать и способен аргументированно защищать свою точку зрения. Написание реферата производится в произвольной форме, однако автор должен придерживаться определенных негласных требований по содержанию. Для большего удобства, экономии времени и повышения наглядности качества работ, нами введены стандартизированные критерии оценки рефератов.

Основные оценочные критерии:

Оценочный критерий	Положительный/отрицательный
1. Структурированность	+
2. Наличие орфографических ошибок	—
3. Соответствие текста реферата его теме	+
4. Владение терминологией	+
5. Полнота и глубина раскрытия основных понятий темы	+
6. Логичность доказательной базы	+
7. Умение аргументировать основные положения и выводы	+
8. Круг использования известных научных источников	+
9. Умение сделать общий вывод	+

Итоговая оценка: положительная/отрицательная

Комментарии рецензента:

Дата: 30.12.19

Подпись рецензента:

Подпись ординатора:

"отлично". Тема раскрыта. Хорошо обоснована привнесена новая тема пример

Демко

Галанин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Реферат на тему:
Лекарственно-индуцированные поражения легких.
Амиодарон-индуцированный экзогенный токсический альвеолит.

Выполнил: Ординатор 2 года
Кафедры госпитальной терапии и
иммунологии с курсом ПО
Галанин Владислав Васильевич

Красноярск, 2021г.

Содержание:

Список сокращений.....	3
Введение.....	4
1. Определение и этиология.....	5
2. Факторы риска ЛИПЛ.....	7
3. Актуальная классификация.....	9
4. Механизмы развития ЛИИПЛ.....	10
5. Амидарон-индуцированный экзогенный токсический альвеолит	11
5.1 Клиническая фармакология амидарона.....	13
5.2 Эпидемиология АИЭТА.....	14
5.3 Патоморфологические изменения.....	15
5.4 Клиническая картина	16
5.5 Дополнительные методы исследования.....	18
5.6 Дифференциальный диагноз и морфологические данные.....	21
5.7 Лечение и прогноз.....	22
5.8 Профилактика.....	23
Заключение.....	24
Список использованной литературы.....	25

Список сокращений

ЛПЛ – лекарственные поражения легких

ЛС – лекарственные средства

КТ – компьютерная томография

ЛИПЛ – лекарственно-индуцированные поражения легких

ЛБ – лекарственная болезнь

ЛИИПЛ – лекарственно-индуцированные интерстициальные поражения легких

АИЭТА – амиодарон-индуцированный экзогенный токсический альвеолит

АИЛТ – амиодарон-индуцированная легочная токсичность

КТВР – компьютерная томография высокого разрешения

КФИВД - комплексное функциональное исследование внешнего дыхания

Введение

Несомненно, что проблема изучения осложнений, вызванных лекарственными средствами, появилась с момента начала массового промышленного производства и использования лекарственных препаратов. Так, например, в 1937 г. в США в результате применения сульфаниламида, растворенного в токсическом веществе диэтиленгликоле, погибли 107 больных. Похожая ситуация повторилась через 60 лет в Гаити, где 109 детей получили отравления различной степени тяжести при приеме сиропа ацетаминофена, содержащего примеси диэтиленгликоля. При этом 88 детей погибли из-за развившейся острой почечной недостаточности. Во Франции в 1954 г. отравление препаратом сталинол привело к гибели 100 человек, в результате талидомидовой трагедии пострадали тысячи новорожденных [1–2]. По данным эпидемиологических исследований, побочные эффекты лекарственной терапии в США и Канаде выходят на 5–6-е место в структуре смертности (J.La-zarou и соавт., 1998). Частота развития их достигает 17% у госпитализированных больных и 4–6% у амбулаторных пациентов. За последние 10 лет с фармацевтического рынка Европейского союза по причинам, связанным с недостаточной безопасностью, было отозвано 120 препаратов, причем 33% из них в первые 2 года продаж. По данным руководителя Федерального центра экспертизы безопасности лекарственных средств Научного центра экспертизы средств медицинского применения Минздравсоцразвития России член-корреспондента РАМН В.К. Лепехина, в 2010 г. в Российской Федерации было собрано 9404 сообщения о неблагоприятных побочных реакциях лекарственных средств, их неэффективности; тяжелые осложнения получили 5 тыс. человек, 79 скончались. По расчетам экспертов ВОЗ, при населении страны в 140 млн человек число таких фактов должно фиксироваться не менее 40–60 тыс. ежегодно. Лекарственная болезнь, выделенная Е.М. Тареевым (1955) как самостоятельная нозологическая единица, получает в наше время все большее распространение. При этом достаточно большое количество побочных реакций лекарственной терапии приходится на поражения легких. Впервые лекарственное поражение легких описано 130 лет W. Osler в 1882 г. у больного с некардиогенным отеком легкого, развившимся вследствие приема опиатов. [1].

1 Определение и этиология

Лекарственные поражения легких (ЛПЛ) - разнородная группа клинико-морфологических вариантов повреждения бронхолегочной системы, причиной которых стало лекарственное средство (ЛС).

Главное условие развития ЛПЛ - способность потенциально пневмотоксичных лекарств накапливаться в легочной ткани. [3].

Перечень ЛС, вызывающих поражение легких, постоянно пополняется и уже содержит более 300 наименований [4-7], в том числе:

- антибиотики – амфотерицин В, изониазид, нитрофураны, стрептомицин, сульфасалазин, тетрациклин, этамбутол;
- психотропные препараты – карбамазепин, тразодон, фенотиазиды, хлордиазепоксид;
- противовоспалительные препараты – ацетилсалициловая кислота, соли золота, пеницилламин;
- химиотерапевтические и иммуносупрессивные препараты – 6-меркаптопурин, азатиоприн, блеомицин, бусульфан, гемцитабин, мелфалан, метотрексат, прокарбазин, тамоксифен, флударабин, хлорамбуцил, циклоспорин А, этопозид;
- препараты, модифицирующие иммунный ответ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, интерферон, интерлейкин-2, фактор некроза опухоли α (ФНО- α);
- кардиотропные препараты – амиодарон, ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, антикоагулянты, β -блокаторы, гидралазин, гидрохлортиазид, дипиридамо́л, протамин, токаи́нид, флека́инид;
- наркотические препараты – анксиолитики, героин, кокаин, метадон, метилфенидат, наркотические анальгетики, седативные препараты;
- препараты других групп – β_2 -агонисты (тербуталин), бромокриптин, дантролен, ингибиторы аппетита, метисергид, минеральные масла, токолитики, триптофан.

Таблица 1. Аллергически зависимые поражения органов дыхания [7].

Лекарственное средство	Варианты поражений органов дыхания
Антибиотики (чаще пенициллины), пиразолы	Аллергический ринит (риноконъюнктивит)
Антибиотики (чаще пенициллины), синактен депо, ферментные ЛП (трипсин, липаза), местные анестетики (чаще новокаин), нейролептики (аминазин, галоперидол и др.), пиразолы	Бронхоспазм (вплоть до астматического статуса)
Ацетилсалициловая кислота, пиразолы, таблетки, покрытые красителем тартразином	Ринит, бронхоспазм
Пенициллины, сульфаниламиды, кромоглициевая кислота, карбамазепин, пиразолы, ПАСК, лекарственные средства белкового происхождения	Экзогенный аллергический альвеолит
Соли золота, нитрофурановые производные	Острый пневмонит
Пенициллины, ацетилсалициловая кислота, сульфаниламиды, нитрофураны, синэстрол, тестостерона пропионат	Эозинофильный летучий инфильтрат легкого (синдром Леффлера)

Таблица 2. Лекарственные средства, поражающие органы дыхания [7].

Лекарственное средство	Варианты поражения органов дыхания
Аторвастатин	Бронхит, ринит, апноэ
Беклометазон	Кашель
Винбластин	Острая дыхательная недостаточность, прогрессирующая одышка
Диклофенак	Кашель, отек гортани
Индапамид	В дозе 1,25 мг - кашель, фарингит, синусит, чаще ринит
Клемастин	Сгущение бронхиального секрета, затруднение отхождения мокроты, заложенность носа, нарушение дыхания
Клоназепам	Угнетение дыхательного центра, у детей усиление бронхиальной секреции
Лозартан	Заложенность носа, кашель
Рабепразол	Фарингит, ринит
Рибаверин	Диспноэ, ринит, синусит, кашель, фарингит
Фенотерол	Парадоксальный бронхоспазм – редко

2 Факторы риска развития ЛИПЛ

Риск нежелательных эффектов (НЭ) ЛС увеличен у носителей гена быстрого ацетилирования в системе HLA, что объясняется более быстрым накоплением в крови токсичных метаболитов ЛС [8].

Риск негативного влияния на легкие большинства препаратов увеличивается с возрастом. Так, у пожилых людей в результате приема ацетилсалициловой кислоты возможно развитие интерстициального пневмонита, в том числе острого течения [9, 10]. Как правило, риск возникновения ЛИПЛ появляется при достижении концентрации салицилатов в крови более 40 ммоль/л, что сопровождается протеинурией и другими признаками канальцевой дисфункции.

ЛИПЛ особенно подвержены женщины. Это обусловлено агрессивной химиотерапией опухолей молочной железы, а также тем, что женщинами чаще используются антидепрессанты, гормоны, биологически активные добавки и препараты, угнетающие аппетит. Большую проблему представляют лекарственные реакции, вызванные гормональными контрацептивами, на долю которых приходится до 12% всех проявлений ЛБ у женщин [11].

Курение потенцирует патологические изменения в легких, спровоцированные ЛС. Под воздействием соединений, входящих в состав табачного дыма, усиливается выработка свободных радикалов и активируются интерстициальные макрофаги, являющиеся источниками повреждающих факторов. У курильщиков увеличивается риск поздних осложнений химиотерапии, к которым относятся новообразования легких [12].

Тяжесть ЛИПЛ, как правило, не зависит от длительности лекарственного воздействия [10]. Например, тяжелый ОРДС может возникнуть в течение нескольких минут после введения гидрохлортиазида [4].

Сроки обратного развития изменений в легких после отмены пневмотоксичного препарата точно не установлены. В одном из наблюдений у больного с язвенным колитом признаки индуцированного сульфасалазином фиброзирующего альвеолита, выявленные при компьютерной томографии (КТ) практически полностью исчезли уже через 3 недели после отмены препарата. С другой стороны, описан совпавший с назначением сульфасалазина пневмонит, который даже после купирования острых проявлений не разрешился полностью, а в легких сохранялись деформация легочного рисунка и участки ограниченного пневмофиброза [13]. Выраженный остаточный фиброз наблюдается у больных после терапии противоопухолевыми препаратами, цитостатиками

[14]. Таким больным необходимо наблюдение у пульмонолога и фтизиатра в связи с высоким риском вторичных инфекций (пневмонии, туберкулез).

Восприимчивость легких к повреждающему воздействию ЛС определяется тем, что сами ЛС и их метаболиты при прохождении через сосудистое русло легких в условиях высокого парциального давления кислорода подвергаются окислению, превращаясь в реактогенные субстанции со свойствами свободных радикалов [15]. Кроме того, в легких вырабатывается множество медиаторов, часть из которых (например, компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы) является мишенью для ЛС.

3 Актуальная классификация

Выделяют следующие варианты лекарственной болезни легких [1, 16, 17, 18]:

- синдром нарушения дыхания;
- легочная эозинофильная инфильтрация;
- бронхиальная астма;
- облитерирующий бронхиолит;
- интерстициальный пневмонит;
- некардиогенный отек легких;
- легочные васкулопатии;
- лекарственно-индуцированная системная красная волчанка;
- плевральный выпот.

A.Tonnel делит медикаментозные поражения легких на 4 группы.

К первой относятся осложнения, обусловленные развитием альвеолярной гиповентиляции центрального происхождения. Этот вид легочной патологии чаще развивается при введении морфия, опиатов, барбитуратов, антигистаминных средств, при оксигенотерапии.

Вторая группа осложнений связана с нарушениями водно-электролитного и кислотно-щелочного равновесия. Реакции развиваются вследствие приема ингибиторов карбоангидразы, этакриновой кислоты.

К третьей группе относятся осложнения, вызванные увеличением энергетических затрат при применении аналептиков дыхания.

Наконец, четвертая группа осложнений зависит от ухудшения проходимости дыхательных путей в основном за счет препаратов, повышающих бронхиальную секрецию.

Среди реакций на медикаменты со стороны респираторного тракта характерны бронхоспазм, эозинофильная инфильтрация легких, поражение легких при развитии медикаментозной красной волчанки, внутриальвеолярный фибриноидный отек и фиброз, острый отек легких, медиастинальная лимфаденопатия.

Чаще всего как осложнение медикаментозной терапии наблюдается бронхоспазм, причиной которого могут быть антибиотики, сульфаниламиды и другие препараты.

Бронхоспастическое действие оказывают β -адреноблокаторы, холиномиметики, симпатолитики.

4 Механизмы развития ЛИИПЛ

Механизмы ЛИИПЛ до настоящего времени недостаточно изучены, поэтому различные виды лекарственных интерстициальных пневмопатий далеко не всегда возможно классифицировать на основании представлений о патогенезе. Для большинства ЛС, обуславливающих легочные поражения, не имеют значения доза и продолжительность их применения. Лишь для некоторых препаратов (амиодарон, блеомицин) отмечен дозозависимый эффект, когда низкие дозы рассматриваются как относительно безопасные. Среди других факторов риска ЛИПЛ обсуждаются предшествующие реакции дыхательной системы на прием ЛС и некоторые заболевания, по поводу которых назначается препарат. Вместе с тем, несмотря на перечисленные и ряд других факторов риска, касающихся особенностей активации, метаболизма и фармакокинетики ЛС, индивидуальный прогноз ЛИИПЛ в большинстве случаев остается непредсказуемым, что затрудняет профилактику и раннюю диагностику интерстициальной пневмопатии.

Выделяют две основные группы механизмов ЛИИПЛ: первая из них связана с прямой токсичностью, которая может быть как дозозависимой, так и не определяться дозой препарата, и вторая – иммуноопосредованная [19].

Таблица 1. Основные формы лекарственных интерстициальных пневмопатий [20].

Таблица 1. Основные формы лекарственных интерстициальных пневмопатий [4]

Вариант интерстициального поражения легких	Лекарственный препарат
Интерстициальная пневмония	Адалимумаб, амфотерицин, амиодарон, азатиоприн, блеомицин, бусульфан, хлорамбуцил, циклофосфамид, этанерцепт, препараты золота, интерферон альфа, интерферон бета, инфликсимаб, мелфалан, метадон, метотрексат, нитрофурантоин, паклитаксел, пеницилламин, фенитоин, ритуксимаб, сиролимус, статины, сульфасалазин
Гиперчувствительный пневмонит	Азатиоприн, 6-меркаптопурин, бета-блокаторы, бусульфан, флуоксетин, нитрофурантоин, прокарбазин
Организирующаяся пневмония	Амиодарон, амфотерицин, блеомицин, карбамазепин, кокаин, циклофосфамид, интерферон альфа, интерферон бета, метотрексат, пеницилламин, фенитоин, сульфасалазин, тетрациклины
Гранулематозный пневмонит	Кокаин, кромолин натрия, флуоксетин, метотрексат, нитрофурантоин, прокарбазин

Цитотоксическое повреждение легких, вероятнее всего, является результатом непосредственного повреждения пневмоцитов или эндотелия альвеолярных капилляров с последующим высвобождением цитокинов и рекрутированием клеток воспаления. К препаратам с прямой пневмотоксичностью относятся цитостатики, нитрофураны, амиодарон, сульфасалазин, трициклические антидепрессанты и др. [21, 22]. Согласно второму механизму – иммуноопосредованному – ЛС могут явиться причиной развития любой из четырех классических иммунологических реакций гиперчувствительности [19]. Некоторые препараты, например амиодарон, могут индуцировать интерстициальное поражение легких с участием обеих групп патогенетических механизмов. В целом же механизмы ЛИИПЛ, по имеющимся в настоящее время данным, зависят от химической структуры молекулы (антигенные детерминанты ЛС), генетических факторов, включая полиморфизм генов, кодирующих метаболизм ЛС, экологических факторов (стресс, инфекции), а также особенностей назначения препарата (доза, продолжительность, частота и путь введения) [23]. Считается, что иммуноопосредованная гиперчувствительность, при которой преобладают III и IV типы реакций по классификации Gell и Coombs [19], встречается у больных с ЛИИПЛ реже, чем прямая пневмотоксичность.

Высокая восприимчивость легочного интерстиция к лекарственному воздействию определяется его морфо-физиологическими особенностями и высоким уровнем метаболизма, в процессе которого происходит активное образование и высвобождение свободных радикалов. Среди механизмов лекарственного повреждения легких важное значение придается оксидативному стрессу, непосредственному токсическому действию ЛС на альвеоло-капиллярный барьер, отложению липидных соединений в клетках – фосфолипидозу, образованию легочных антител и иммунных комплексов [2, 4, 8, 11]. ЛИИПЛ чаще протекают изолированно, однако лекарственные пневмопатии могут быть и частью системных патологических процессов, индуцированных ЛС. Среди последних выделяется несколько вариантов [4, 24]:

- 1) волчаночный синдром, встречающийся, например, при приеме гидралазина, бета-блокаторов, НПВП, статинов;
- 2) синдром гиперчувствительности с вовлечением сердечно-сосудистой и пищеварительной систем, головного мозга, лимфатических узлов, костного мозга, встречающийся при использовании противосудорожных препаратов, аспирина, бета-лактамовых антибиотиков, азитромицина и др.;
- 3) альвеолярно-геморрагический синдром с почечной недостаточностью, развивающийся у пациентов, принимающих пеницилламин, канабис, кокаин;

- 4) полиангиит с вовлечением легочных капилляров и образованием нейтрофильных цитоплазматических антител (ANCA) при применении антитиреоидных препаратов, адалимумаба, ритуксимаба, инфликсимаба, статинов, аллопуринола и др.;
- 5) синдром Churg-Strauss при использовании аспирина, макролидов, пенициллинов, инфликсимаба, вакцины против гепатита В.

5 Амиодарон-индуцированный экзогенный токсический альвеолит

5.1 Клиническая фармакология амиодарона

Амиодарон является бензофурановым антиаритмическим лекарственным средством, применяемым для лечения желудочковых аритмий и фибрилляции предсердий. Препарат хорошо растворим в жирах и в большом количестве накапливается в жировой и мышечной тканях, а также в печени, легких и коже. Высокое содержание в амиодароне йода (37% молекулярной массы) обуславливает его токсическое воздействие на щитовидную железу. Период полувыведения составляет от 4 до 20 часов после однократного приема, при продолжительной терапии — в среднем около 2 месяцев и может длиться до полугода. Под воздействием системы цитохрома P450 амиодарон метаболизируется в печени в дезэтиламиодарон. Ни сам препарат, ни его метаболиты не могут быть удалены из организма с помощью диализа.

Концентрация амиодарона в легочной ткани может в 100–500 раз превышать сывороточную концентрацию. Кроме того, клиренс амиодарона в ткани легкого очень медленный, и следы препарата могут выявляться в легких даже через год после прекращения лечения [25].

Амиодарон используется в клинической практике с 1960-х гг. Среди побочных эффектов этого препарата описаны гипо- и гиперфункция щитовидной железы (13–22% случаев), поражение печени (4–25%), неврологические расстройства (20–40%), поражение кожи, фотодерматоз (8–10%), пигментная кератопатия (91–100%), поражение легких (2–17%), расстройства со стороны ЖКТ (5%), брадикардия (1%). Однако, несмотря на внушительный список нежелательных побочных реакций, амиодарон до сих пор остается одним из самых эффективных антиаритмических препаратов как для экстренной помощи, так и для длительной терапии.

5.2 Эпидемиология АИЭТА

Впервые АИЭТА (в зарубежной литературе обозначается как амиодарон-индуцированная легочная токсичность) был описан в 1980 г. [10]. АИЭТА чаще встречается у мужчин [26]. По данным иностранных авторов, у пациентов, принимающих амиодарон в дозе 400 мг и более в сутки, частота встречаемости АИЭТА составляет 5–15%, в дозе менее 400 мг в сутки — около 1,6% [20, 25, 27].

Летальность от АИЭТА достигает 10–23% [28]. В связи с этим в настоящее время кардиологи используют дозы амиодарона 200 мг/сут и менее для уменьшения частоты токсических эффектов. Но даже такие дозы, несмотря на кажущуюся безопасность, могут приводить к развитию АИЭТА [27, 28]. В Японии минимально низкие дозы амиодарона используют в клинической практике с 1987 г. По данным исследования Y. Yamada и соавт. (2007), при многолетнем наблюдении 500 пациентов, длительно принимавших низкие (до 200 мг) дозы амиодарона, АИЭТА возникал в 4,2%, 7,8% и 10,6% случаев через 1, 3 и 5 лет соответственно [27]. Через год после приема амиодарона АИЭТА может развиваться у 1% больных [13]. Анализ литературных данных показал, что минимальной безопасной дозы амиодарона не существует. Вероятность развития АИЭТА растет с увеличением дозы и длительности терапии. Данное заболевание чаще развивается при приеме амиодарона в дозе 400 мг/сут и выше при продолжительности курса более 2 месяцев (6–12 месяцев), накоплении суммарной кумулятивной дозы более 100–150 г и превышении уровня дезэтиламиодарона в плазме крови. У пожилых людей (старше 60 лет) риск развития АИЭТА увеличивается в 3 раза каждые 10 лет по сравнению с людьми моложе 60 лет [9]. По данным иностранных исследователей, именно суточная доза, возраст более 60 лет и превышение плазменной концентрации дезэтиламиодарона являются независимыми факторами риска развития АИЭТА [27, 28]. Многие авторы указывают на значительное увеличение риска развития и тяжести течения заболевания при проведении кислородотерапии, особенно в сочетании с ИВЛ или оперативным вмешательством на органах грудной клетки [7]. Такие факторы риска, как ХОБЛ и другие заболевания легких, а также снижение диффузионной способности легких (ДСЛ) как минимум до 45% от должной величины до начала лечения, не влияют на частоту возникновения АИЭТА [27, 28].

5.3 Патоморфологические изменения

Механизм повреждающего действия амиодарона до конца не изучен. Амиодарон и его метаболиты могут оказывать как прямое цитотоксическое воздействие, так и опосредованное — через активацию продукции свободных радикалов. Препарат ингибирует действие фосфолипазы А. Фосфолипиды накапливаются в виде пластинчатых телец, определяемых при электронной микроскопии, в липосомах клеток легких

(альвеолярных макрофагов, альвеолоцитов II типа) и в других тканях организма (рис. 1).

Воздействие амиодарона и его метаболитов приводит также к митохондриальной дисфункции. По данным некоторых исследователей, на развитие АИЭТА влияет синергический эффект воздействия на индукцию апоптоза альвеолярных эпителиальных клеток амиодарона и ангиотензина II, концентрация которого увеличивается при сердечной недостаточности [29]. Типичная гистологическая картина при АИЭТА характеризуется гиперплазией альвеолоцитов II типа, утолщением межальвеолярных перегородок, клеточной инфильтрацией интерстиция и фиброзом.

Патогномоничным признаком заболевания являются пенистые альвеолярные макрофаги, содержащие два типа аномальных вакуолей, выявляемых при электронной микроскопии:

- 1) маленькие пустые вакуоли;
- 2) пластинчатые включения, представляющие собой крупные фаголизосомы, содержащие фосфолипиды и организованные в пластинчатые структуры (рис. 2). Такие

включени
эти же вк
амиодарс
токсично

Рис. 2. Пенистые макрофаги.

Примечание. А — при неспецифической интерстициальной пневмонии, индуцированной амиодароном (URL: <http://pathhsu5m54.ucsf.edu/overview/interstitial2a.html>),

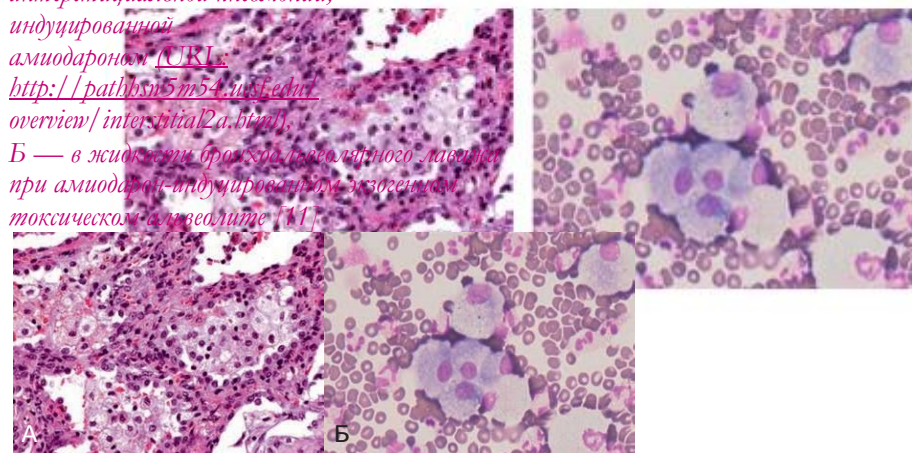
Б — в жидкости бронхоальвеолярного лаважа

к II порядка. Однако
тельно принимающих
льствовать о его

Рис. 2. Пенистые макрофаги, индуцированном экзогенном токсическом

Примечание. А — при неспецифической интерстициальной пневмонии, индуцированной амиодароном (URL: <http://pathhsu5m54.ucsf.edu/overview/interstitial2a.html>),

Б — в жидкости бронхоальвеолярного лаважа при амиодарон-индуцированном экзогенном токсическом альвеолите [11].



5.4 Клиническая картина

Клинические проявления АИЛТ чрезвычайно вариабельны и большинство врачей, контактируя с такими пациентами, всегда испытывают определенные диагностические трудности. В ряде случаев амиодароновая интоксикация «стартовывает» 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 амиодороном [30]. 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) [31, 32]. 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 [33, 34]. 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) [31]. 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 амиодороном длительное время [11, 15]. Сообщается также, что частота ОРДС после операции на легких у пациентов, принимавших амиодарон, достигает 11 % против 1,8 % у больных, не получавших этот антиаритмический препарат [32]. 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, 32]. 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 кардио-торакальные 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 гемоптизисом [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].

5.5 Дополнительные методы исследования

Лабораторные тесты неспецифичны. В клиническом анализе крови могут определяться лейкоцитоз, повышение СОЭ. В сыворотке наблюдаются, так же как и при других интерстициальных заболеваниях легких, повышенные уровни лактатдегидрогеназы, гликопротеина KL-6 (> 520 ед/мл) и альвеоломуцина (> 70 ед/мл) [35].

Комплексное функциональное исследование внешнего дыхания (КФИВД) выявляет рестриктивные или смешанные нарушения, снижение ДСЛ. Уменьшение ДСЛ более чем на 15% от исходного уровня у пациента, принимающего амиодарон, является серьезным основанием для диагностики АИЭТА с чувствительностью 68–100% и специфичностью 69–95% [36].

Спирографически у больных АИЛТ обнаруживаются снижение дыхательных объемов легких, при бронхиолите особенно резко падает объем форсированного выдоха за 1ю секунду. Считается типичным, но не специфичным снижение диффузионной способности легких для монооксида углерода. Поданным пульсоксиметрии наблюдается снижение сатурации артериальной крови кислородом различной степени в зависимости от тяжести поражения легких [26].

Рентгенографические 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 наблюдалось как при поступлении, так и после отмены амиодарона [30]. Иногда рентгенологическая картина легких за счет инфильтратов представлена в виде матового стекла [30]. Следует отметить, что правое легкое, особенно его верхняя доля, поражается чаще, чем левое [33, 34, 37]. 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 [26]. Типичными для АИЛТ считаются паренхиматозные инфильтраты высокой плотности [34].



Рис. 1. Рентгенологические признаки поражения легких при применении амиодарона

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 базальные 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 [33]. 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].

Таким образом, клинические и рентгенологические проявления АИЭТА неспецифичны и могут наблюдаться при других интерстициальных заболеваниях легких. Следует также

отметить, что дифференциальная диагностика инфильтративных и интерстициальных изменений в легочной ткани усложняется у пациентов с кардиальной патологией. Такие патологические состояния, как тромбоэмболия легочной артерии, поражение клапанов сердца, нарушение ритма сердца, прогрессирующая сердечная недостаточность, острый коронарный синдром и инфаркт миокарда, а также экстракардиальная патология (например, хроническая аспирация, ассоциированная с гастроэзофагеальным рефлюксом), могут давать сходные клиническую и рентгенологическую картины. Тщательный сбор анамнеза, уточнение длительности и дозы амиодарона, времени появления первых жалоб, экстрапульмональные проявления амиодароновой токсичности (гипо- или гипертиреоз, фотосенсибилизация, поражение печени, тремор, атаксия, тошнота) позволяют заподозрить АИЭТА. Ухудшение самочувствия, наличие экстрапульмональных проявлений амиодароновой токсичности и отсутствие других причин изменения самочувствия указывают на вероятность АИЭТА. Подтвердить диагноз поможет характерная гистологическая картина, клиническое улучшение на фоне отмены амиодарона и назначения системной кортикостероидной терапии [38].

5.6 Дифференциальный диагноз и морфологические данные

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 [33]. В случае, когда диагноз остается не ясным, прибегают к открытой биопсии легких. Тем не менее этого следует по возможности избегать из-за вероятности быстрого ухудшения течения АИЛТ после прямых торакальных вмешательств [39].

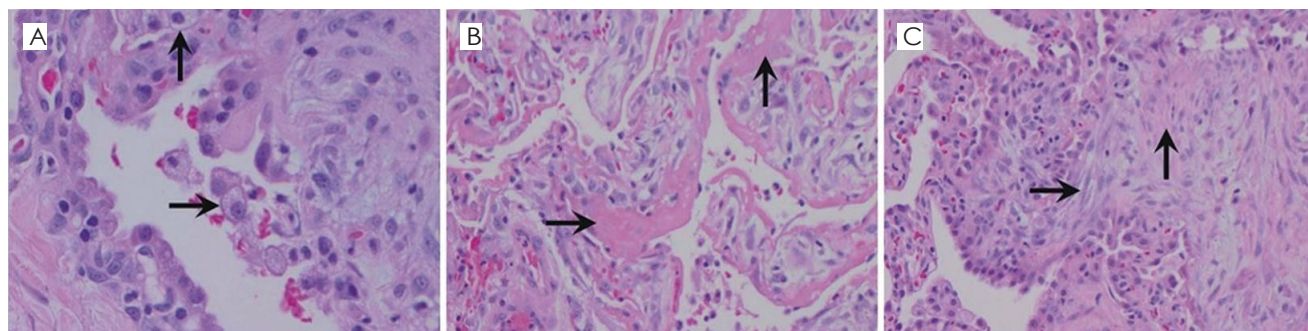


Рис. 3. Морфологические изменения, характерные для АИЛТ: стрелками отмечены: А – макрофаги, заполненные холестерином; В – ги- алиновая пролиферация мембран; С – очаги интерстициального фиброза. Окраска гематоксилином-эозином. Адаптировано из N.Nacca et al. (2012) [32]

5.7 Лечение и прогноз

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. [40]. 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 имеются высокие запасы липофильного амиодарона [41]. При тяжелом течении АИЛТ, рефрактерной к терапии ГКС, имеется опыт успешного применения экстракорпоральной мембранной оксигенации [42].

Прогноз амиодарон-индуцированного заболевания легких, как правило, благоприятен только при ранней 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].

5.8 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.

6 Заключение

Таким образом, ЛИИПЛ являются одним из наиболее частых вариантов лекарственной пневмопатии. Наиболее важным для диагностики ЛИИПЛ является исключение других возможных причин интерстициального повреждения легких, что в ряде клинических ситуаций представляет трудную задачу. Диагноз ЛИИПЛ, как и любое проявление лекарственной пневмопатии, зависит в первую очередь от определения хронологической взаимосвязи между приемом препарата и развитием клинико-функциональных и рентгенологических симптомов.

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

Литература

1. Астахова А.В., Лепяхин В.К. Лекарства. Неблагоприятные по-бочные реакции и контроль безопасности. М.: «Эксмо». 2008; 256.
2. Бабанов С.А., Косарева О.В., Осокин Д.О. Осложнения фарма-котерапии. Гериатрическая фармакотерапия. Самара. «Волга-Биз-нес». 2011; 216.
3. Постников С.С., Грацианская А.Н., Костылева М.Н. Поражения легких, индуцированные лекарствами. Клиническая и неотложная педиатрия: аналитические обзоры. 2015. № 1.
4. Camus P. et al. // Eur. Respir. J. 2001. Suppl. P. 93.
5. Tomioka H., King T.E.J. // Amer. J. Resp. Crit. Care Med. 1997. V. 155. P.1011.
6. Vasoo S. // Lupus. 2006. V. 15. P. 757.
7. Попова Е.Н. Лекарственно-индуцированные поражения легких. «Атмосфера. Пульмонология и аллергология» 2007. № 2. С. 3-7
8. Imokawa S. et al. // Eur. Respir. J. 2000. V. 15. P. 373.5.
9. Suzuki T. et al. // Jpn. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2000. V. 48.P. 817.6.
10. Sossai P. et al. // Mt. Sinai J. Med. 2001. V. 68. P. 389
11. Demedts M. et al. // Eur. Respir. J. 2001. Suppl. P. 2.8.
12. MacNee W. // Program and abstracts of the 12th European Respiratory Society Annual Congress. Stockholm, 2002.
13. Parry S.D. et al. // Eur. Respir. J. 2002. V. 19. P. 756.
14. Taghian A.G. et al. // J. Natl. Cancer Inst. 2001. V. 93. P. 1806.
15. Chuang CL. et al. // Amer. J. Med. Sci. 2000. V. 320. P. 64
16. Драник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. М. :Мед. информ. Агентство, 2003; 392.
17. Интерстициальные болезни легких: практическое руководство/ Под ред. Н.А. Мухина. М.: Литтерра, 2007.
18. Корнев Б.М., Попова Е.Н., Козловская Л.В., Фомин В.В. Ятро-генные поражения легких. Consilium medicum. 2004; 06: 10.
19. Matsuno O. Drug-induced interstitial lung dis- ease: mechanisms and best diagnostic approaches. Respiratory Research, 2012, 13: 39. Available from: <http://respiratory-research.com/content/13/1/39>.
20. Schwaiblmair M, Behr W, Haeckel T, Markl B, Foerg W, Berghaus T. Drug Induced Interstitial Lung Disease. Open Respir Med J, 2012, 6: 63-74.
21. Ryrfeldt A. Drug-induced inflammatory responses to the lung. Toxicol Lett, 2000, 112-113: 171-176.
22. Rossi SE, Erasmus JJ, McAdams HP, Sporn TA, Goodman PC. Pulmonary Drug Toxicity: Radiologic and Pathologic Manifestations. Radiographics, 2000, 20: 1245-1259.
23. Schnyder B, Pichler WJ. Mechanisms of drug- induced allergy. Mayo Clin Proc, 2009, 84: 268-272.
24. Camus P, Fanton A, Bonniaud P, Camus C, Foucher P. Interstitial Lung Disease Induced by Drugs and Radiation. Respiration, 2004, 71(4): 301-326.
25. Tanawuttiwat T., Harindhanavudhi T., Hanif S., Sahloul M. Z. Amiodaro-ne-induced alveolar haemorrhage: a rare complication of a common medication // Heart Lung Circ. 2010. Vol. 19. N 7. P. 435–437.
26. Wolkove N., Baltzan M. Amiodarone pulmonary toxicity // Can. Respir. J. 2009. Vol. 16. N 2. P. 43–48.
27. Yamada Y., Shiga T., Matsuda N., Hagiwara N. et al. Incidence and predictors of pulmonary toxicity in Japanese patients receiving low-dose amiodarone // Circ. J. 2007. Vol. 71. N 10. P. 1610–1616
28. Ernawati D. K., Stafford L., Hughes J. D. Amiodarone-induced pulmonary toxicity // Br. J. Clin. Pharmacol. 2008. Vol. 66. N 1. P. 82–87

29. Van Cott T. E., Yehle K. S., DeCrane S. K., Thorlton J. R. Amiodarone-induced pulmonary toxicity: case study with syndrome analysis // *Heart Lung*. 2013. Vol. 42. N 4. P. 262–266.
30. 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.
31. Feshchenko Yu.I., Rekalova E.M., Begouleva Zh.B. et al. Two case reports of amiodarone induced pulmonary toxicity. *Ukraïns'kiy pul'monologichniy zhurnal*. 2004; 4: 55–58 (in Ukrainian).
32. 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.
33. Camus P., Martin W.J. II, Rosenow E.C. III. Amiodarone pulmonary toxicity. *Clin. Chest Med.* 2004; 25: 65–75.
34. Ott M.C., Khoor A., Leventhal J.P. et al. Pulmonary toxicity in patients receiving low dose amiodarone. *Chest*. 2006;123: 646–651.
35. Орлова Г. П., Суркова Е. А. Маркеры активности экзогенных альвеолитов // Сборник трудов Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы экологозависимых и профессиональных респираторных заболеваний». Ростов н/Д, 2014. С. 86–88
36. Papiris S. A., Triantafillidou C., Kolilekas L., Markoulaki D. et al. Amiodarone: review of pulmonary effects and toxicity // *Drug. Saf.* 2010. Vol. 33. N 7. P. 539–558.
37. 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.
38. Орлова Г.П., Илькович М.М., Николаева Ю.В., Сперанская А.А. Амидарон-индуцированный экзогенный токсический альвеолит (анализ данных литературы и собственных наблюдений). «ДОКТОР.РУ». 2015; 44-49.
39. 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.
40. Барламов П.Н., Мокрушина Ю.С., Щекотов В.В. Пневмопатия, индуцированная приемом амиодарона. *Клиническая медицина*. 2013; 91 (8): 64–66.
41. 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.
42. 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/s0038001404876.