

ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ВОЗДЕЙСТВИЕМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

В. Косарев, доктор медицинских наук, профессор,
С. Бабанов, доктор медицинских наук, профессор
Самарский государственный медицинский университет
E-mail: s.a.babanov@mail.ru

Рассматриваются особенности клинической картины, диагностики, лечения и профилактики при поражениях легких как в результате ятрогенного воздействия, так и вследствие профессионального контакта с лекарственным препаратом. Приводятся особенности поражения легких при воздействии антибактериальных, антигипертензивных, нестероидных противовоспалительных препаратов, при цитостатической терапии.

Ключевые слова. лекарственные поражения легких, бронхообструктивный синдром, экзогенный альвеолит.

Несомненно, что проблема изучения осложнений, вызванных лекарственными средствами, появилась с момента начала массового промышленного производства и использования лекарственных препаратов. Так, в 1937 г. в США в результате применения сульфаниламида, растворенного в токсическом веществе диэтиленгликоле, погибли 107 больных. Ситуация повторилась через 60 лет в Гаити, где у 109 детей возникли 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. Частота их развития 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 Федерального центра экспертизы безопасности лекарственных средств, 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. При этом по расчетам экспертов ВОЗ, при населении страны в 140 млн человек таких фактов должно фиксироваться не менее 40–60 тыс. ежегодно.

Лекарственная болезнь, выделенная Е. Таревым [11] как самостоятельная нозологическая единица, получает в наше время все большее распространение. При этом достаточно большое количество побочных реакций лекарственной терапии приходится на лекарственные поражения легких. Первые лекарственное поражение легких описано 130 лет W. Osler

в 1882 г. у больного с некардиогенным отеком легкого, развившимся вследствие приема опиатов.

Выделяют следующие варианты лекарственной болезни легких: синдром нарушения дыхания, легочная эозинофильная инфильтрация, бронхиальная астма, облитерирующий бронхолит, интерстициальный пневмонит, некардиогенный отек легких, легочные васкулопатии, лекарственно-индуцированная системная красная волчанка, плевральный выпот [1, 3, 4, 6].

А. Tonnel делит медикаментозные поражения легких на 4 группы. К 1-й 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-основного состояния. Реакции развиваются вследствие приема ингибиторов карбоангидразы, этакриновой кислоты. К 3-й группе относятся осложнения, вызванные увеличением энергетических затрат при применении аналептиков дыхания. Наконец, 4-я 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, холиномиметические, симпатолитические препараты.

Клинические проявления. Возможно **угнетение дыхания центрального генеза** (вплоть до его остановки), наступающее при применении наркотиков, снотворных и седативных препаратов, вследствие гиперчувствительности к ним либо при сочетанном назначении этих средств без учета наблюдаемого в определенных условиях их взаимопотенцирующего действия. Нарушения дыхания могут наступать и за счет курареподобного действия некоторых медикаментов, вызывающих нервно-мышечный блок дыхательной мускулатуры [1, 2]. Известно, например, что эффект миорелаксантов усиливается при обеднении организма калием вследствие применения диуретических средств, при дыхательном ацидозе, сочетании миорелаксантов с такими антибиотиками, как стрептомицин, неомицин, канамицин.

Поражения верхних дыхательных путей. Основное проявление лекарственных поражений верхних дыхательных путей – аллергический ринит, сопровождающийся гиперемией и отеком слизистой оболочки носа, зудом, ринореей [3, 10, 12]. Причиной отека гортани, паралича ее мышц или кандидамикоза могут быть андрогены и анаболические стероиды.

Бронхоспазм и гиперреактивность дыхательных путей возникают при приеме разнообразных лекарственных препаратов: группы пенициллина, β-блокаторов, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

Развитие синдрома удушья у недоношенных детей возможно при назначении антибиотика клиндамицин, в составе которого содержится бензиловый спирт, способный вызвать у детей дыхательный коллапс, который может закончиться

летальным исходом. Бензиловый спирт также входит в состав растворимого консерванта анальгетика клоникс (клониксин), противоанемического препарата феррлецит [2]. Лечение: отмена препарата, реанимационные мероприятия. Профилактика: запрещение использования у недоношенных детей (и новорожденных) препаратов, содержащих бензиловый спирт.

Ацетилсалициловая кислота вызывает триаду симптомов: астма, полипоз носа, гиперчувствительная реакция. Первые проявления вазомоторного ринита сопровождаются водянистыми выделениями из носа, в последующем присоединяются полипы в носу; у большинства больных с реакцией на ацетилсалициловую кислоту с 20–30-летнего возраста выявляется развернутая картина астмы.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) могут вызывать сухой кашель и явления бронхиальной обструкции. Предполагается, что в патогенезе подобного кашлевого синдрома ведущую роль играют накапливающиеся в легочной ткани провоспалительные медиаторы (брадикинин, простагландины), которые резко повышают кашлевой рефлекс. При этом у больных астмой брадикинин может также усиливать бронхообструкцию. Кроме того, ИАПФ способны увеличивать продукцию NO в дыхательных путях, что может стимулировать кашлевой рефлекс и приводить к развитию бронхоспазма. После отмены лечения кашель прекращается в течение 10 дней.

β -Блокаторы, даже кардиоселективные, могут стимулировать бронхоспазм. При применении β -адреноблокатора проктолола возможно развитие специфического лекарственного синдрома, связанного в том числе и с поражением легочной ткани (синдром проктолола).

Метахолин, неостигмин или сукцинилхолин, которым присущи холинергические свойства, могут также вызывать бронхоспазм за счет нарушения баланса между холинергическим и адренергическим иннервированием дыхательных путей. Приступы удушья осложняют введение простагландинов, которые используются в акушерстве и гинекологии для прерывания беременности (мифепристон).

Изменения со стороны органов дыхания (прежде всего профессиональная бронхиальная астма) возможны также у медиков и фармацевтических работников при профессиональном контакте с различными лекарственными средствами [7, 8]. Существенная часть больных профессиональной бронхиальной астмой — медики (вызывают астму латекс, псилиум, дезинфицирующие вещества — сульфатиазол, хлорамин, формальдегид, глутаральдегид; в анестезиологии — энфлуран), фармацевты (антибиотики, растительное лекарственное сырье), лаборанты (химические компоненты диагностических наборов, антибиотики, дезинфицирующие вещества), работники вивариев (из-за воздействия перхоти, слюны животных и белков их мочи высокой молекулярной массы), фармацевтических производств (антибиотики, метилдопа, диметидин, салбутамол, пиперазин). Одна из причин бронхиальной астмы у медицинских работников — растительный продукт латекс, особенно его порошковая форма, используемая для припудривания резиновых перчаток. Первое описание перчаточной аллергии опубликовано в 1927 г. А за период с 1989 по 1993 г. по данным А. Неезе (1995) число случаев тяжелой аллергии на латекс возросло в 8,4 раза, при этом увеличилась доля тяжелых форм.

Легочные лекарственные эозинофилии (по типу пневмонической реакции) вызывают ацетилсалициловая кислота, парааминосалициловая кислота, пенициллин, стрептомицин,

сульфаниламиды, фурадонин (нитрофурантоин), хлорпропамид, инсулин и др. Прогноз аллергических лекарственных пневмоний обычно хороший: они, как правило, быстропроходящие, разрешаются полностью, без последующего пневмофиброза [3, 10].

Леффлера синдром (впервые описан в 1952 г.) — один из типов эозинофильной инфильтрации легких, развивающийся под влиянием сульфаниламидов, реже — ацетилсалициловой кислоты. Это транзиторная инфильтрация с сопутствующей эозинофилией крови. Синдром Леффлера лекарственного генеза возникает относительно часто при лечении сульфаниламидами, особенно при повторном применении. Обычно выявляется при рентгенологическом исследовании (инфильтративные тени), инфильтраты быстро и бесследно рассасываются при отмене препаратов.

Облитерирующий бронхиолит описан в связи с приемом нитрофуранов, сульфаниламидов, пенициллинов, наркотических, цитостатических препаратов, солей золота, аспирации минеральных масел. Основным морфологическим субстратом бронхиолитов является продуктивное воспаление с повреждением эпителия, разрастанием в респираторных бронхиолах и альвеолах грануляционной ткани, формированием в альвеолах и бронхиолах фибротических масс — телец Массона. Клинически у таких больных обнаруживается смешанный тип дыхательных нарушений, в том числе с преобладанием рестрикции. Отмена причинно значимых лекарственных препаратов при облитерирующем бронхиолите, как правило, не сопровождается восстановлением морфофункциональных нарушений органов дыхания. В большинстве случаев при лекарственном облитерирующем бронхиолите выявляется плохой ответ на терапию глюкокортикостероидами, цитостатиками.

Некардиогенный отек легких. Лекарственно-индуцированный (некардиогенный) отек легких развивается при применении наркотических анальгетиков, НПВП, высоких доз β_2 -агонистов при их внутривенном введении, гидрохлоротиазид, пенициллина, колхицина, циклофосамида, метотрексата, нитрофуранов, трициклических антидепрессантов, героина («героиновое» легкое), нифедипина, простаглицлина, рентгеноконтрастных средств, при проведении гемотрансфузии [9, 14, 16]. При **лечении цитостатическими препаратами** отек легких, по некоторым данным, возникает у 20% больных. Интоксикация салицилатами сопровождается потерей сознания, метаболическими нарушениями, лихорадкой. К факторам риска относятся пожилой возраст, длительный анамнез курения.

Появляется все больше данных о легочной токсичности препаратов, регулирующих липидный обмен, в частности симвастина. Статины вызывают изменения в легких по типу фосфолипидоза. Морфологическая картина легочных поражений, вызванных статинами, сходна с вариантами интерстициальной пневмонии с острым бронхиолитом.

Легочные лекарственные васкулопатии. Возможны следующие типы легочных сосудистых нарушений, вызванных лекарствами: легочная гипертензия, легочный эмболический синдром, легочное кровотечение.

Легочная гипертензия определяется как повышение среднего давления в легочной артерии на 5–10 мм рт. ст. выше нормальных показателей (9–18 мм рт. ст.). С середины 50-х годов прошлого века в Европе наблюдается рост заболеваемости легочной гипертензией, что связано с бесконтрольным приемом препаратов, угнетающих аппетит, злоупотреблением наркотиками. Препараты и токсины, связанные с

развитием легочной гипертензии, — ранее использовавшиеся аминорекс, амфетамин, а также кокаин; применение этих лекарственных средств на протяжении более 3 мес повышает риск развития легочной гипертензии в 30 раз. Считают, что развитие легочной гипертензии может быть опосредовано нарушением функционирования транспортера серотонина, который локализуется в гладких мышцах сосудов легочного бассейна. Подозрение на возникновение легочной гипертензии должно возникнуть при появлении таких общих симптомов, как одышка, усталость, слабость, боль в груди (по типу стенокардии), сердцебиение, синкопальное состояние, кашель (иногда кровохарканье), тяжесть в правом подреберье и увеличение объема живота. Заболевание протекает тяжело, прогноз неблагоприятный.

Легочный эмболический синдром (тромбоэмболия легочной артерии) возникает при использовании оральных контрацептивов вследствие эстрогензависимого влияния на печеночный метаболизм факторов свертывания. Дополнительными факторами риска являются ожирение, курение, варикозная болезнь нижних конечностей, наследственная предрасположенность к тромбофилии. Возможны также индуцированные эмболические явления при введении маслосодержащих средств, контрастных препаратов для лимфангиографии. Это приводит к широко распространенной окклюзии легочных капилляров каплями липида в сроки от 24 до 48 ч после введения. Легочный эмболический синдром также встречается при героиновой наркомании из-за инородных тел, содержащихся в разбавителях наркотика или для его фильтрации перед внутривенным введением (тальк, лактоза, сода, крахмал и т.п.).

Легочное кровотечение может быть осложнением системной антикоагулянтной терапии, в том числе и низкомолекулярных гепаринов. Также легочное кровотечение возможно при применении нитрофуранов, D-пенициллина, ацетилсалициловой кислоты, аллопуринола, азатиоприна, клопидогреля, ретиноевой кислоты, гидралазина, пенициллина, тиоурацила. Поражение легочной ткани может сочетаться с признаками микрополиангиита. Легочное кровотечение при лечении цитостатическими препаратами связано с развитием лекарственно-обусловленного легочно-почечного синдрома по типу синдрома Гудпасчера.

При *легочном кровотечении* кровь откашливается в значительном количестве одновременно, непрерывно или с перерывами. В зависимости от количества выделенной крови различают кровотечения малые (до 100 мл), средние (до 500 мл) и большие, или профузные (более 500 мл). При этом следует иметь в виду, что больные и их окружающие склонны преувеличивать количество выделенной крови. Часть крови из дыхательных путей больные могут не откашливать, а аспирировать или заглатывать. Поэтому количественная оценка потери крови при легочном кровотечении всегда приближительная. Профузное легочное кровотечение представляет большую опасность для жизни и может быстро привести к летальному исходу.

Лекарственное поражение плевры. При проведении лучевой терапии или лечении пропранололом возможен фиброз плевры, а алкалоиды спорыньи (метисергид, эрготамин) вызывают склероз плевры, ретроперитонеальный фиброз и фиброзное утолщение створок клапанов сердца.

Лекарственно-индуцированный волчаночный синдром. Развивается при применении гидралазина, прокаинамида, гуанидина, дифенина, пенициллина, изониазида, интерферона- α , метилдопы, хлорпромазина, проктолола,

аминазина, фенитоина, карбамазепина. В результате взаимодействия с указанными препаратами нуклеиновые кислоты приобретают иммуногенные свойства, следствием чего является образование антинуклеарных антител. Особенностью лекарственного синдрома системной красной волчанки (в отличие от спонтанного заболевания) является более частое поражение легких, чем почек. В основе синдрома лежит генерализованное поражение сосудов и соединительной ткани аутоиммунной природы с выраженной ядерной патологией.

Фиброзирующий альвеолит (экзогенный аллергический альвеолит). Возможен при приеме цитостатических препаратов, нитрофуранов, амиодарона, метотрексата. Так, амиодарон — препарат, обладающий антиаритмической активностью и доказанной легочной токсичностью. Последняя обусловлена нарушением нормального метаболизма эндогенных фосфолипидов, которые на фоне длительного приема амиодарона накапливаются в легочной ткани [9, 13, 15, 17].

При мощной **иммунодепрессивной терапии** (глюкокортикостероидные гормоны в сочетании с цитостатиками) иногда развиваются легочные абсцессы, вызванные, как правило, стафилококками. Клиническая картина этого заболевания характеризуется появлением лихорадки ремиттирующего или интермиттирующего типа, озноба, проливного пота. Отмечается кашель с выделением мокроты. В далеко зашедших случаях количество мокроты может достигать 0,5–1 л. При обширном абсцессе развивается выраженная одышка. Над пораженным легким грудная клетка западает в акте дыхания. Нередко прослушиваются влажные мелкопузырчатые и сухие хрипы. Выявляются изменения в крови: нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, ускоренная СОЭ. При рентгенологическом исследовании определяются очаг затемнения или тень с горизонтальным уровнем жидкости и просветлением над ним. У части больных полость абсцесса не спадается, стенки ее утолщаются.

Синдром «трансплантатных» легких впервые описан М. Slapak и соавт. (1968), наблюдавшими своеобразный симптомокомплекс у 15 из 300 больных, лечившихся иммунодепрессантами в связи с пересадкой почки. Из клинических проявлений авторы наблюдали лихорадку, цианоз, двустороннюю инфильтрацию в легких с локализацией в корне или основании. Клиническая картина обусловлена блокадой капиллярного кровообращения в альвеолах как проявление иммунопатологии. Морфологическим субстратом является истончение альвеолярных мембран, что ведет к снижению диффузии кислорода.

Так называемый **лекарственный легочный туберкулез** развивается после длительного применения глюкокортикоидов, цитостатических препаратов и антилимфоцитарной сыворотки (например, для защиты пересаженных органов после трансплантации) вследствие возникающей иммуносупрессии и снижения резистентности к микобактериям туберкулеза.

В **диагностике** нарушений дыхательной функции может использоваться компьютерная пневмотахография с определением показателей кривой поток–объем форсированного выдоха. Исследование для исключения влияния циркадного ритма на результаты должно проводиться утром, натощак, в условиях относительного покоя. При возможности проведения фибробронхоскопии (с учетом клинического статуса пациента) визуально оценивают состояние трахеи и бронхиального дерева, при необходимости с целью дифференциальной диагностики лекарственных поражений легких берут би-

опсию (фрагмент слизистой оболочки) для гистологического анализа, поиска атипичных клеток.

В диагностике важное значение наряду со стандартным рентгенологическим исследованием имеет компьютерная томография легких, которая благодаря высокой разрешающей способности значительно потеснила другие методы рентгенологического исследования.

Лечебные мероприятия сводятся к немедленному прекращению контакта с данным лекарственным препаратом и назначению патогенетической и симптоматической терапии.

Профилактика побочных эффектов медикаментозной терапии, в том числе развития лекарственных поражений легких, заключается прежде всего в предупреждении осложнений, которые угрожают здоровью и даже жизни больного.

Принципы профилактики включают следующие мероприятия: исключение полипрагмазии [5]; применение с осторожностью медикаментозных средств, которые присутствуют на фармацевтическом рынке меньше 5 лет, так как еще мало известно о том, насколько они безопасны и как взаимодействуют с другими препаратами; своевременное распознавание у каждого больного симптомов, возникающих в процессе лечения. Следует избегать феномена «каскада назначений» и помнить, что лечение не может быть более опасным, чем сама болезнь; следует отдавать предпочтение однокомпонентным препаратам, а не комбинированным, побочные эффекты которых значительно более выражены. Нельзя использовать в лечении больных препараты, срок годности которых закончился, так как химические реакции, происходящие в них при продолжительном хранении, иногда существенно усиливают их токсичность и аллергенность.

* * *

При подготовке статьи использованы материалы, полученные при выполнении научных исследований по гранту Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых — докторов наук (проект МД-2790.2012.7 «Клинико-патогенетические особенности и прогнозирование течения обструктивных заболеваний легких профессиональной и непрофессиональной этиологии», С.А. Бабанов, 2012).

Литература

1. Астахова А.В., Лепяхин В.К. Лекарства. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности / М.: Эксмо, 2008; 256 с.
2. Бабанов С.А., Косарева О.В., Осокин Д.О. Осложнения фармакотерапии / Гериатрическая фармакотерапия. — Самара, Волга-Бизнес, 2011; 216 с.
3. Драник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / М.: Мединформ. — 2003; 392: 5.
4. Интерстициальные болезни легких. Под ред. Н.А. Мухина. Практ. рук-во / М., Литтерра, 2007.
5. Кондурцев В.А. Геморрагическая болезнь лекарственного происхождения в терапевтической клинике. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Куйбышев, 1986.
6. Корнев Б.М., Попова Е.Н., Козловская Л.В. и др. Ятрогенные поражения легких // Consilium Medicum. — 2004; 6: 10.
7. Косарев В.В., Бабанов С.А. Профессиональные заболевания медицинских работников / Самара: Офорт, 2009; 232 с.
8. Косарев В.В., Бабанов С.А., Вербовой А.Ф. Справочник клинического фармаколога / Ростов-на-Дону: Феникс, 2011; 456 с.
9. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств / СПб.: Невский Диалект, 2002.
10. Пухлик Б.М., Викторов А.П., Зайков С.В. Лекарственная аллергия и побочные эффекты лекарственных средств в аллергологии / Львів: Медицина світу, 2008; 107 с.
11. Тареев Е.М., Виноградова О.М., Семенкова Е.Н. и др. Большая лекарственная болезнь // Тер. арх. — 1975; 4: 5–14.
12. Хмельевская С.С., Джемайло В.И. Противопоказания и возможные осложнения лекарственной терапии у лиц старших возрастов / Киев, 1987; 45–67.
13. Чазов Е.И., Дедов И.И., Голицын С.П. и др. Кардиальные и эндокринные аспекты применения амиодарона в современной практике лечения нарушений ритма сердца / М., 2005.
14. Ben-Noun L. Drug-induced respiratory disorders: incidence, prevention and management // Drug. Saf. — 2000; 23 (2): 143–64.
15. Ernawati D., Stafford L., Hughes J. Amiodarone-induced pulmonary toxicity // Br. J. Clin. Pharmacol. — 2008; 66 (1): 82–7.
16. Imokawa S., Colby T., Leslie K. et al. Methotrexate pneumonitis: review of the literature and histopathological findings in nine patients // Eur. Respir. J. — 2000; 15: 373–81.
17. Kanji Z., Pharm D. Amiodarone-Induced Pulmonary Toxicity Pharmacotherapy // 1999; 9 (12): 1463–6.

DRUG-INDUCED LUNG INJURIES

Professor **V. Kosarev**, MD; Professor **S. Babanov**, MD
Samara State Medical University

The paper considers the specific features of the clinical picture, diagnosis, treatment, and prevention of lung injuries resulting due to both iatrogenic and occupational exposure to a drug. It shows the specific features of lung injury caused by antibacterial, antihypertensive, nonsteroidal anti-inflammatory drugs during cytostatic therapy.

Key words: drug-induced lung injuries, bronchoobstructive syndrome, exogenous alveolitis.