

Заметки и наблюдения из практики

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.24-02:615.22]-036.1

ПНЕВМОПАТИЯ, ИНДУЦИРОВАННАЯ ПРИЕМОМ АМИОДАРОНА

П.Н. Барламов, Ю.С. Мокрушина, В.В. Щекотов

ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России

Приведено клиническое наблюдение пневмопатии, индуцированной приемом амиодарона, диагностированной лишь через год после появления первых симптомов, с достижением значительной положительной динамики после отмены амиодарона и назначения терапии глюкокортикостероидами. Несмотря на известность этой патологии, в некоторых случаях она представляет определенные дифференциально-диагностические трудности. Демонстрация указанного осложнения антиаритмической терапии амиодароном показывает важность внимательного анализа текущего и прошлого лекарственного анамнеза пациента.

Ключевые слова: кордароновая пневмопатия; кордарон; амиодарон.

AMIODARONE-INDUCED PNEUMONIA

P.N. Barlamov, Yu.S. Mokrushina, Shchekotov V.V.

E.A. Vagner Perm State Medical Academy, Russia

A case of cordarone-induced pneumopathy in a man is reported diagnosed one year after the appearance of its first symptoms. Withdrawal of cordarone and prescription of glucocorticoid therapy resulted in positive dynamics of the patient's condition. Differential diagnostics of this rather common pathology sometimes encounters difficulties. Demonstration of this complication of anti-arrhythmic therapy illustrates the importance of careful analysis of the current and past medical history of a patient with special reference to the drugs used for the treatment.

Key words: cordarone-induced pneumopathy; cordarone; amiodarone.

Амиодарон является уникальным антиаритмическим средством, замены которому в настоящее время нет [1, 2]. Препарат широко применяется для профилактики и лечения желудочковых и наджелудочковых аритмий. Он имеет длительный период полувыведения с большой индивидуальной вариабельностью (25—110 дней). Амиодарон может вызвать ряд осложнений: кератопатию, фототоксические, реже аллергические, кожные реакции, поражение щитовидной железы, пневмопатию [1, 2].

Впервые легочные осложнения при лечении данным препаратом описаны в 1980 г. [1]. Поражение легких при использовании амиодарона имеет несколько эпонимических названий: «амиодароновое легкое», «фосфолипидоз легких», «кордароновая пневмопатия».

Для КП характерен дозозависимый эффект. «Амиодароновое легкое» развивается у 0,1—0,5% пациентов, принимающих препарат в дозе 200 мг/сут, и у 15% принимающих его в дозе не менее 500 мг/сут. Вероятность развития лекарственно-индуцированной реакции возрастает с увеличением не только дозы, но и продолжительности лечения, наиболее часто она развивается через 18—24 мес терапии.

В основе механизма повреждения легких при КП лежит фосфолипидоз — способность метаболитов амиодарона связывать липиды лизосом альвеолярных макрофагов, вызывать нарушение катаболизма фосфолипидов, которые откладываются в виде пластинчатых телец в альвеолярных пространствах, приводя к замедлению диффузии газов через альвеолярную мембрану с последующим возникновением фиброза [3].

Для КП в подавляющем большинстве случаев типично медленное начало, медленное улучшение после отмены препарата, рецидивирующее течение. Обычно манифестирует одышкой, сухим кашлем, уменьшением массы тела, недомоганием, умеренной лихорадкой и

иногда плевральным болевым синдромом. При аускультации часто обнаруживаются крепитация и влажные хрипы в легких. Из лабораторных показателей могут иметь место лейкоцитоз и повышение уровня лактатдегидрогеназы. Рентгенологическая картина КП включает в себя симптом матового стекла; билатеральные, часто асимметричные интерстициальные или альвеолярные инфильтраты, которые могут вовлекать все легочные поля, включая апикальные зоны; утолщение междолькового и перибронховаскулярного интерстиция; утолщение субплеврального интерстиция и плевральных листков; нарастание фиброзных изменений и появление «сотового легкого» [4].

Компьютерная томография позволяет визуализировать выраженную плотность и уменьшение объема чаще верхней доли правого легкого, а также контралатеральное снижение прозрачности.

Цитологический состав жидкости при бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) при КП варьирует от нормальных показателей до высокого содержания нейтрофилов и/или лимфоцитов, однако обнаружение в цитограмме БАЛ пенистых макрофагов с высокой степенью вероятности указывает на диагноз КП [5].

Длительно сохраняющиеся легочные нарушения, обусловленные амиодароном, как правило, трансформируются в необратимый пневмофиброз.

В терапии КП используют глюкокортикостероиды [3, 5]. С учетом фармакокинетических особенностей амиодарона продолжительность системной терапии глюкокортикостероидами должна составлять 6—12 мес с последующим постепенным снижением дозы [3]. Рецидив КП при быстрой отмене глюкокортикостероидов может иметь более тяжелое течение и плохой ответ на повторный курс терапии. В целом летальность при КП составляет менее 10% у амбулаторных пациентов и бывает зна-

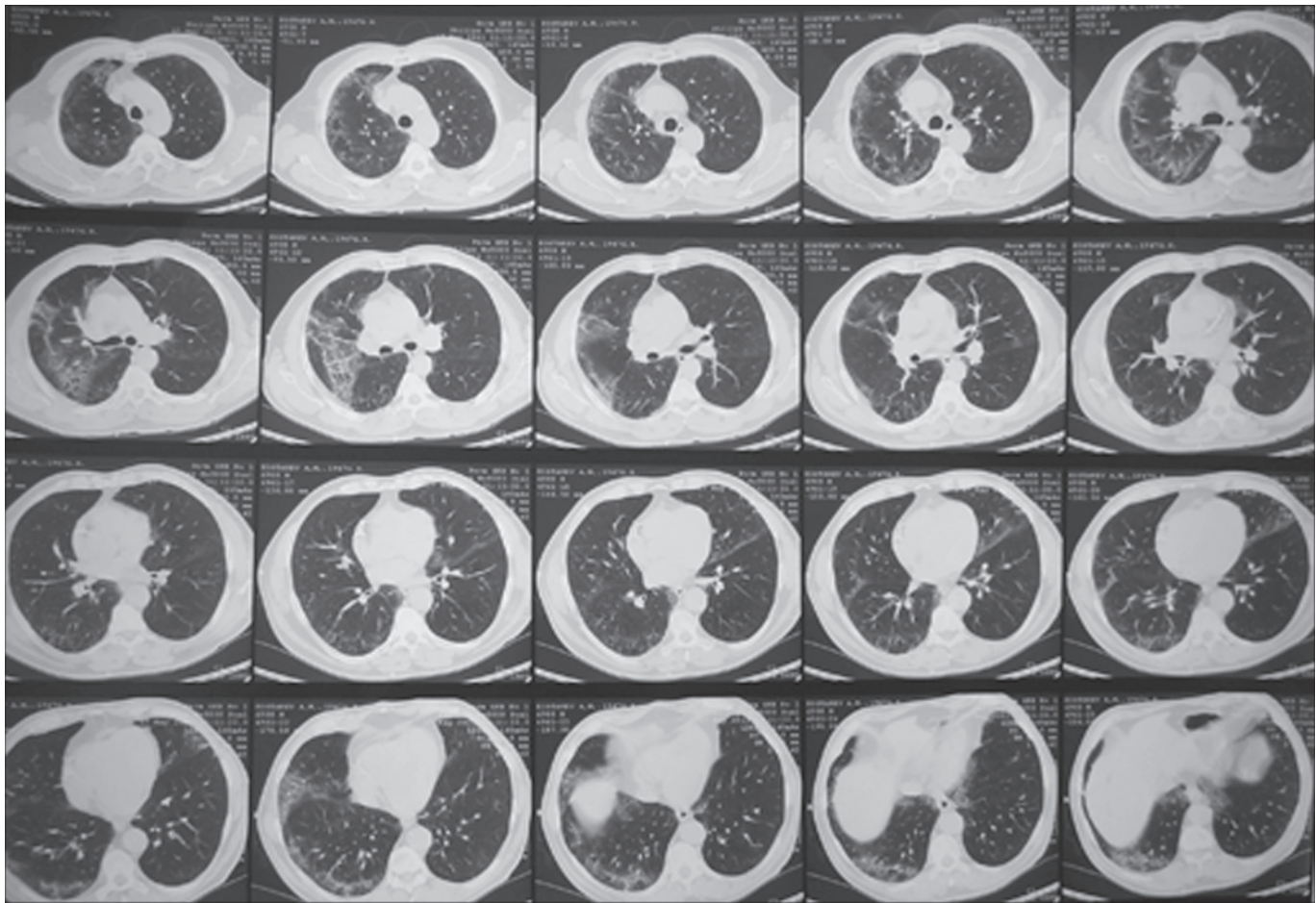


Рис. 1. КТ-грамма больного К. от 17.05.11.

чительно выше (20—23%) у госпитализированных больных при позднем установлении диагноза [5]. Несмотря на известность этой патологии, в некоторых случаях она представляет определенные дифференциально-диагностические трудности. В настоящей статье приведено клиническое наблюдение КП, диагностированной лишь через год после появления первых симптомов.

Больной К., 1948 года рождения, обратился к пульмонологу 03.05.12 с жалобами на общую слабость, одышку инспираторного характера, возникающую при ходьбе на расстояние более 100 м по ровной поверхности, колющую боль в грудной клетке, более выраженную слева, умеренной интенсивности, усиливающуюся на высоте вдоха. Кашель имел непродуктивный характер, возникал преимущественно в дневное время суток, иногда был приступообразным. Давящая боль за грудной при умеренной физической нагрузке без иррадиации купировались приемом нитратов (Изокет-спрей). За 4 мес уменьшение массы тела составило 7 кг.

В течение 35 лет пациент страдал ишемической болезнью сердца, перенес 5 инфарктов миокарда (в 1987, 1989, 1991, 1994 гг.), имелись нарушения ритма сердца в виде желудочковой экстрасистолии II—III степени.

Одышка впервые возникла в 2007 г., через 2 мес после назначения амиодарона в дозе 200 мг/сут. Больной самостоятельно снизил дозу препарата до 100 мг/сут, после чего отметил ослабление одышки. В последующие годы наблюдался у терапевта и кардиолога по поводу ишемической болезни сердца. Одышка была расценена как проявление хронической сердечной недостаточности.

В апреле 2011 г. больной проходил обследование в ГУЗ ПККБ № 2 «Институт сердца» (Пермь) для решения вопроса о проведении аортокоронарного шунтирования. При рентгенографическом исследовании органов груд-

ной клетки обнаружены субтотальное затенение левого легкого, больше в нижнем и среднем полях, а также эмфизема, диффузный пневмосклероз; синусы свободны. При консультировании фтизиатра данных за туберкулезное поражение легких не выявлено.

При КТ 17.05.11 (рис. 1) отмечена картина диффузного интерстициального процесса в легких по типу интерстициального пневмонита.

От биопсии легких пациент отказался. Установлен рабочий диагноз — идиопатический альвеолит. Назначено лечение симбикортом турбухалером (будесонид + формотерол) в дозе 160/4,5 мкг по 2 ингаляции 2 раза в сутки.

В течение последующих месяцев состояние без отрицательной динамики. С января 2012 г. началось постепенное ухудшение состояния: усиление слабости, колющей боли в грудной клетке на высоте вдоха, непродуктивного кашля, прогрессирование одышки, снижение толерантности к физической нагрузке.

Объективно общее состояние пациента удовлетворительное, сознание ясное, положение активное, настроение ровное. Область сердца пальпаторно безболезненна, имеется смещение левой границы относительной сердечной тупости до среднеключичной линии. Аускультативно ритм правильный, двухчленный, I тон сердца приглушен, акцент II тона над аортой. Артериальное давление 135/80 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 68 в минуту.

Грудная клетка обычной формы, обе ее половины равномерно участвуют в акте дыхания. Перкуторно над всей поверхностью легких легочный звук ближе к коробочному. Аускультативно дыхание в легких везикулярное, ослаблено в нижних отделах, сильнее справа. В нижнелатеральных отделах легких выслушивается склеросифония («треск целлофана»). Нарушений функции других органов и систем не выявлено.

Динамика спирографических показателей

Показатель	20.03.12		23.11.12	
	результат	% от должного	результат	% от должного
FVC, л	2,41	80	3,27	96
FEV1, л	2,17	80	2,59	97
FEV1/FVC, %	73,5	97	75,5	91
FEF1—1.2, л/с	4,17	-	5,52	-
FEF25—75%, л/с	1,78	-	2,24	76
FEF75—85%, л/с	0,46	57	0,60	-
PEF, л/с	4,56	61	6,61	89
FEF25%, л/с	4,47	67	5,32	81
FEF50%, л/с	2,35	60	2,86	75
FEF75%, л/с	0,64	50	0,93	75

По данным ЭКГ, ритм синусовый, частота сердечных сокращений 62 в минуту. Блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса. Рубцовые изменения миокарда в области передней стенки, верхушки с распространением на боковую стенку левого желудочка. При спирометрии 20.03.12 (см. таблицу) диагностированы легкие рестриктивные и обструктивные нарушения.

При рентгенографии органов грудной клетки (рис. 2, см. вклейку) отмечено субтотальное затемнение правого легкого, больше в нижней и средней долях. Эмфизема, диффузный пневмосклероз. Аорта уплотнена. Правый корень расширен в верхней части, левый уплотнен. Синусы свободны.

При КТ 12.03.12 (рис. 3, см. вклейку) отмечена грубая деформация легочного рисунка за счет выраженного пневмофиброза, фиброза междольковых перегородок с формированием сотового рисунка, плевропневмофиброза, зон уплотнения интерстициального компонента легочной ткани по типу «матового стекла», наиболее выражено в верхней доле правого легкого (C_{III} и C_V), менее выражено — в нижней доле левого легкого. На фоне сотового рисунка интерстициального фиброза воздушность легочной ткани деформирована (с умень-

шением объема правого легкого), с участками буллезной и септальной эмфиземы. Долевые, сегментарные и субсегментарные бронхи прослеживаются. На фоне интерстициального фиброза, преимущественно в нижних долях обоих легких, просветы мелких дистальных бронхов расширены цилиндрическими бронхоэктазами. Плевральные листки деформированы мелкими спайками. При КТ отмечается картина фиброзного интерстициального заболевания легких (пульмонита, фиброзирующего альвеолита); в сравнении с данными КТ от 2011 г. прослеживалась отрицательная динамика.

В цитограмме БАЛ обнаружены пенистые макрофаги (рис. 4, см. вклейку).

На основании данных анамнеза (длительный постоянный прием амиодарона, связь дозы препарата с усилением одышки), рентгенологической картины и цитогаммы БАЛ у больного была диагностирована КП по типу альвеолита. В качестве базисной терапии назначен преднизолон в дозе 20 мг/сут.

Прием амиодарона отменен. Назначен сатолон. Рекомендовано прохождение спирографии 1 раз в 3 мес.

При контрольном обследовании (23.11.12) больной отметил значительное улучшение общего состояния: повышение толерантности к физической нагрузке — появление одышки при подъеме на третий этаж, отсутствие одышки при ходьбе по ровной местности в умеренном темпе. Объективные данные прежние. Аускультативная картина без отрицательной динамики. При спирометрии (23.11.12) обнаружено значительное повышение показателей FVC, FEV1.

При КТ 04.09.12 (рис. 5, см. вклейку) по сравнению с данными от 12.03.12 отмечается уменьшение объема и степени интерстициальных изменений в легочной ткани, значительное (вплоть до двукратного) уменьшение размера и количества определяемых лимфатических узлов средостения.

Приведенное наблюдение показывает, что даже небольшие (100 мг) дозы амиодарона способны вызвать КП. При условии внимательного исследования данных анамнеза и своевременном обследовании диагноз не сложен. Своевременное лечение этого осложнения приводит к практически полной нормализации функции легких.

Сведения об авторах:

Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера

Кафедра госпитальной терапии № 2 с курсом военно-полевой терапии

Барламов Павел Николаевич — д-р мед. наук, доцент кафедры; e-mail: barlamov49@mail.ru

Мокрушина Юлия Сергеевна — клинический ординатор.

Щекотов Владимир Валерьевич — д-р мед. наук, проф.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ятрогенные поражения легких. (Клинический разбор в клинике им. Е.М. Тареева ММА). Врач. 2001; 11: 116—9.
2. Справочник Видаль 2012. Лекарственные препараты в России. Астра Фарм Сервис; 2012.
3. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепяхин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия: Руководство для врачей. 2-е изд. М.: Универсум пабблишинг; 2000.
4. Зайков С.В. Лекарственно-индуцированные аллергические и токсические поражения органов дыхания. Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. 2010; 3: 11—20.
5. Самсонова М.В. Диагностические возможности бронхоаль-

веолярного лаважа. Пульмонология и аллергология. 2006; 4: 8—12.

REFERENCES

1. Yatrogennye porazheniya legkikh. (Klinich. razbor v klinike im. E.M.Tareeva MMA). Vrach. 2001; 11: 116—9.
2. Reference Vidal. Drugs in Russia. Astra Farm Servis; 2012.
3. Belousov Yu.B., Moiseev V.S., Lepakhin V.K. Clinical pharmacology and pharmacotherapy: a guide for physicians. M.: Universum publishing; 2000.
4. Zaykov S.V. Allergologiya. Infektologiya. 2010; 3: 11—20 (in Russian).
5. Samsonova M.V. Pul'monologiya i allergologiya. 2006; 4: 8—12 (in Russian).

Поступила 22.01.13

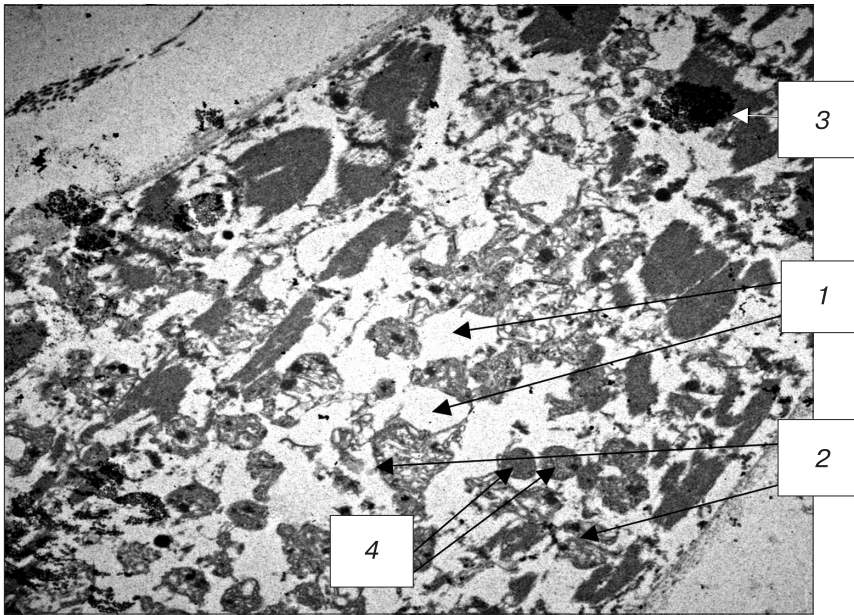


Рис. 5. Электронно-микроскопическое изображение ультраструктур клетки переходного типа проводящей системы сердца в области СУ умершего больного ИБС с АКНП.

Ультратонкий срез, контрастированный уранилацетатом и цитратом свинца. Набухание и разрушение митохондрий (1), кальцилаты в митохондриях (2), липофусцин (3), разрушение митохондрий с образованием липидных капель (декомпозиция). Ув. 2520.

К ст. Барламова Ю.С. и соавт.

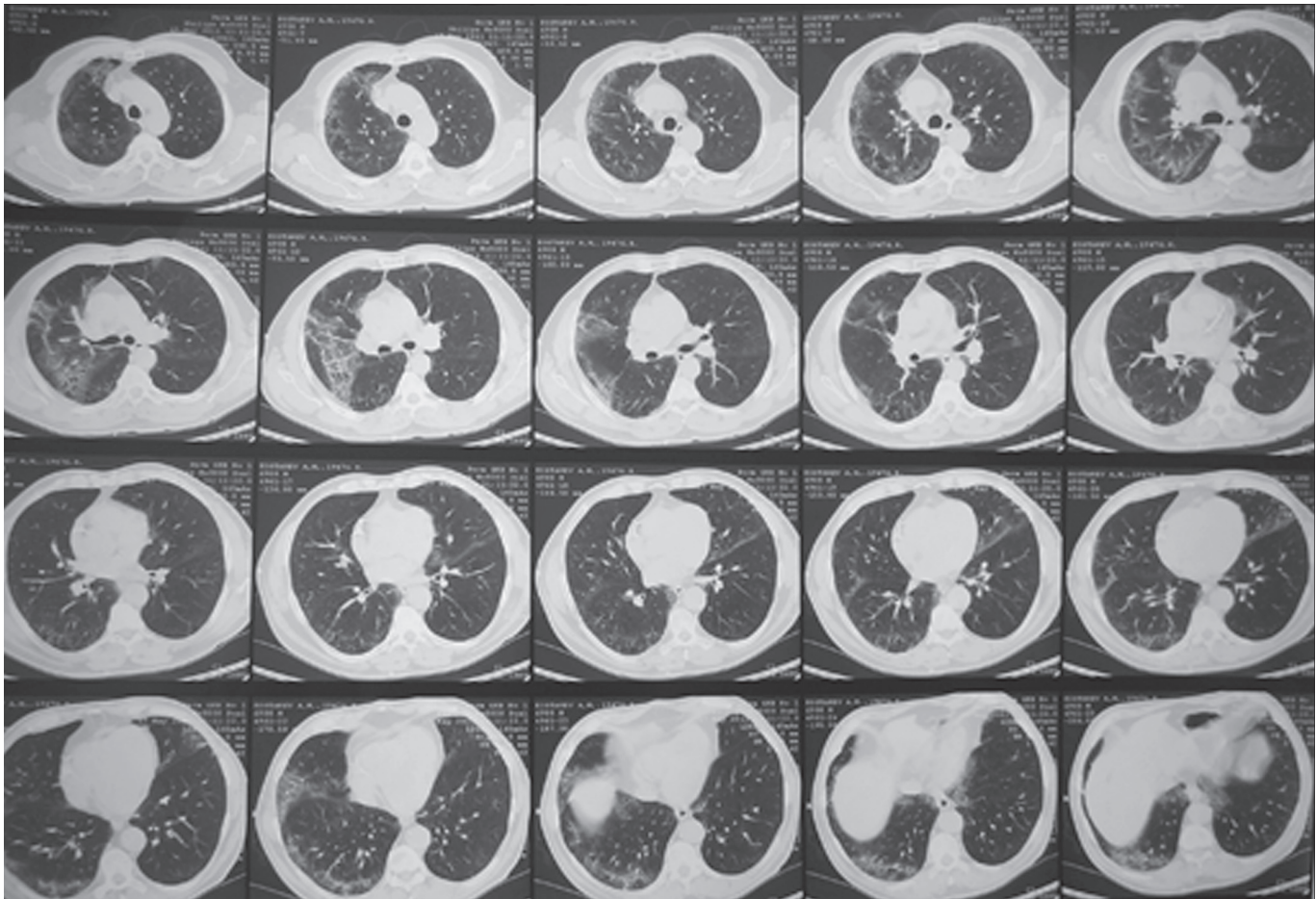


Рис. 1. КТ-грамма больного К. от 17.05.11.

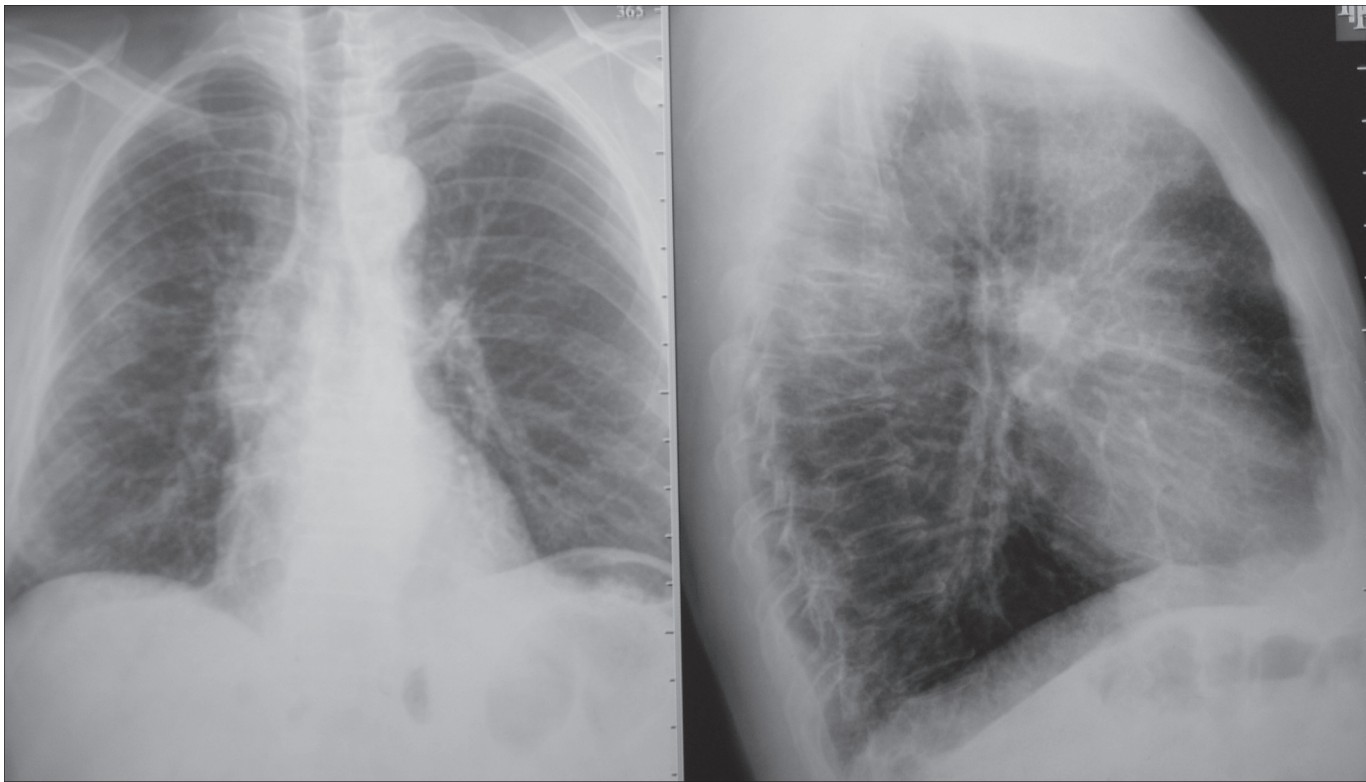


Рис. 2. Рентгенограмма органов грудной клетки того же больного в прямой и боковой проекциях.

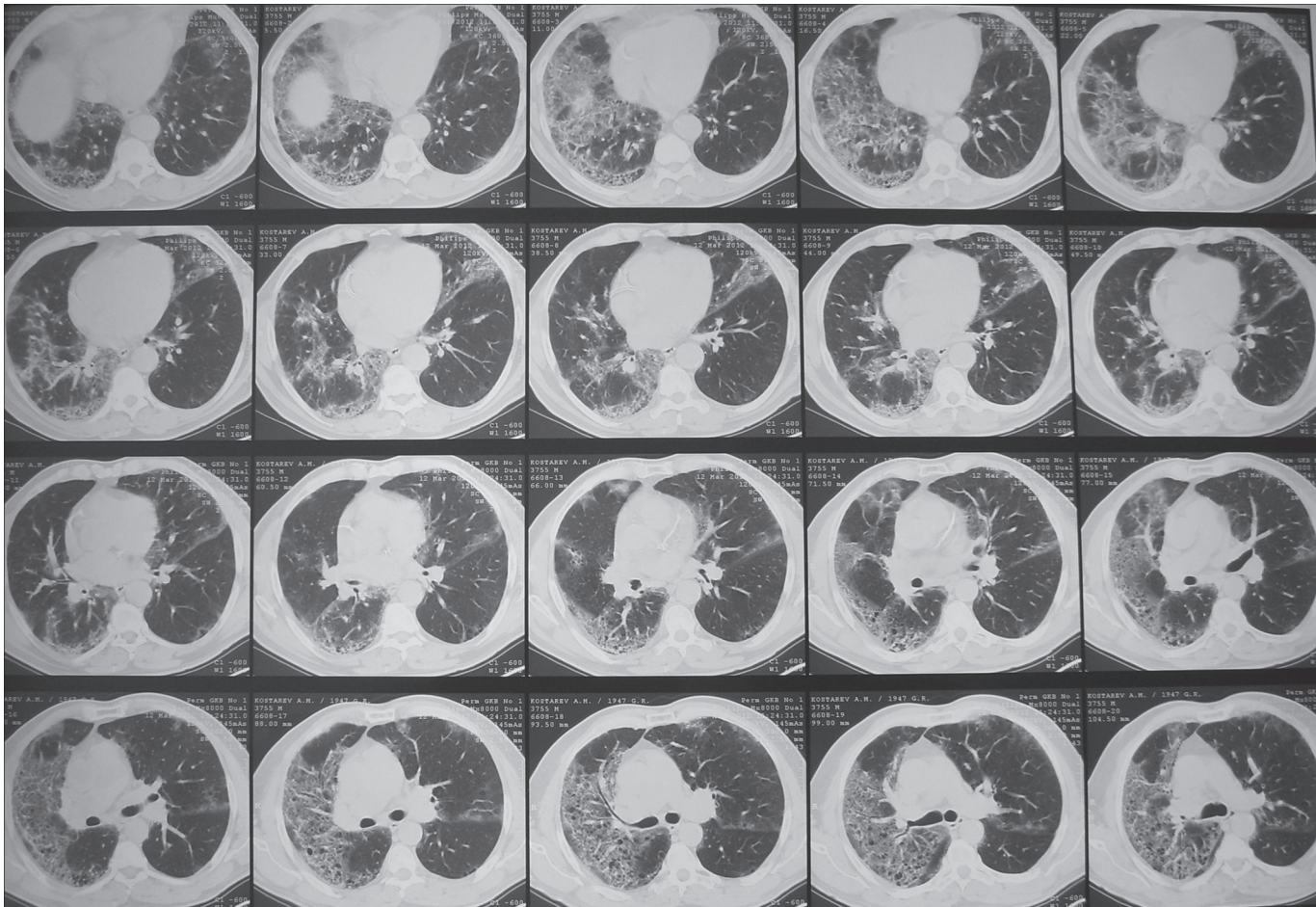


Рис. 3. КТ-грамма того же больного от 12.03.12.

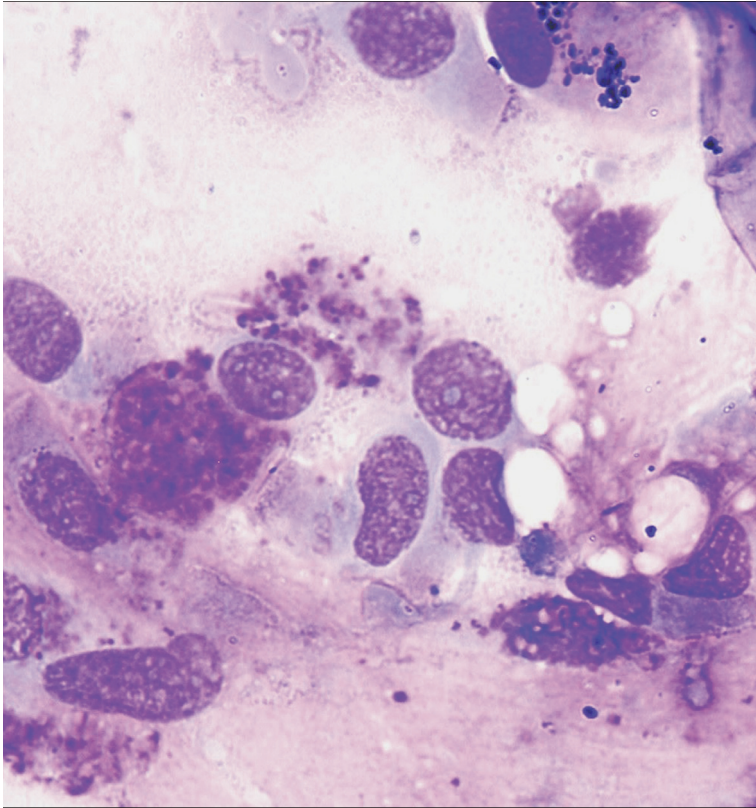


Рис. 4. Пенистые макрофаги в цитограмме БАЛ.
Окраска по Романовскому. Ув. 1000.

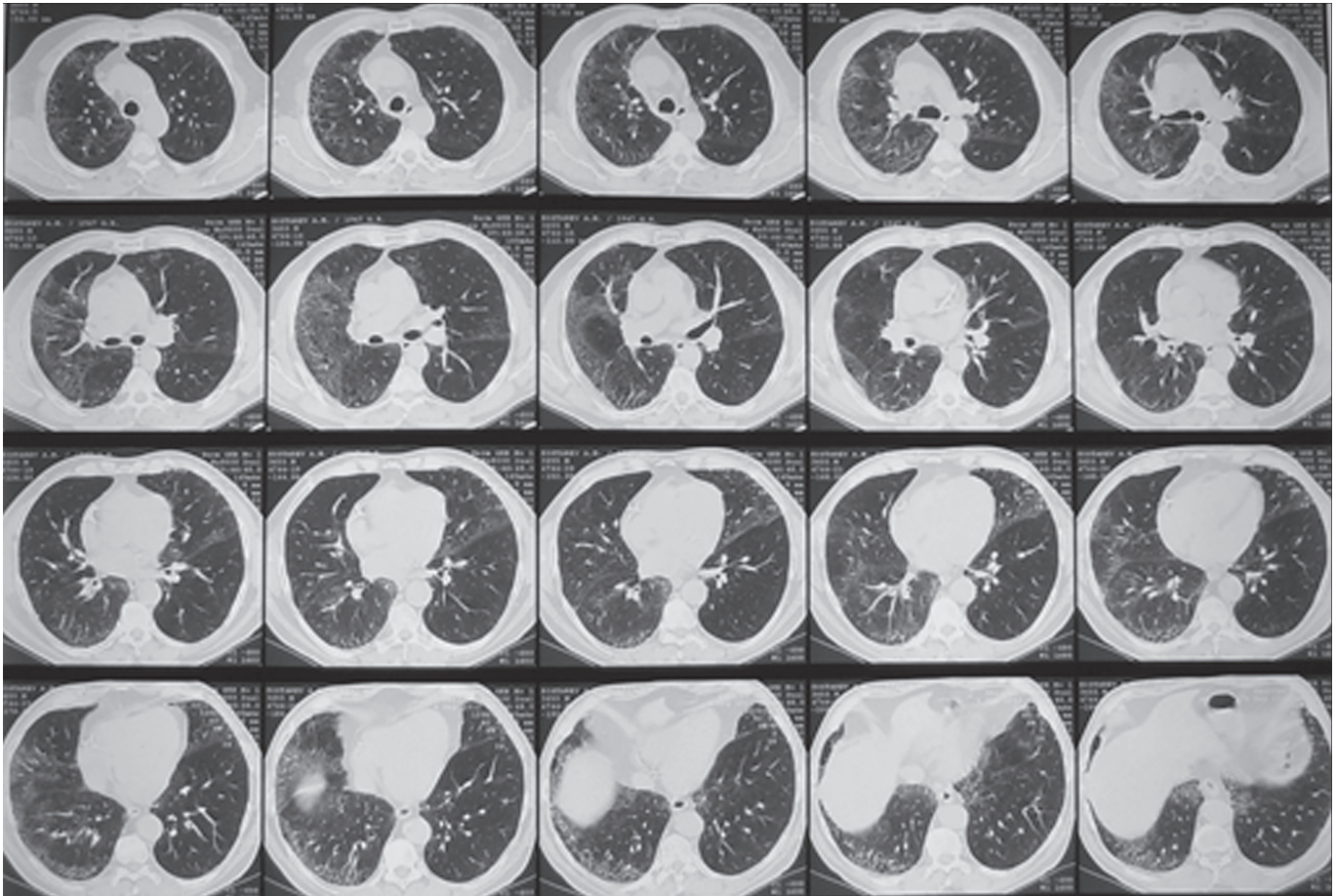


Рис. 5. КТ-грамма от 04.09.12.