

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ПОРАЖЕНИЕ ЛЕГКИХ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Н.А. Кароли¹, А.П. Ребров¹, Е.Е. Архангельская¹, Р.Н. Стешенко², А.С. Букия², Н.В. Дворникова²

¹Кафедра госпитальной терапии ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России;

²Отделение пульмонологии ГУЗ Областная клиническая больница, Саратов

Контакты: Нина Анатольевна Кароли rebrov@sgu.ru

Представлен клинический случай развития классического варианта «амиодаронового легкого» у пациента на фоне приема неадекватной дозы препарата, протекавшего, вероятно, по сценарию острого течения заболевания.

Ключевые слова: лекарственное поражение легких, «амиодароновое легкое», амиодарон

MEDICINAL LUNG INJURY: CLINICAL OBSERVATION

N.A. Karoli¹, A.P. Rebrov¹, E.E. Arkhangelskaya¹, R.N. Steshenko², A.S. Bukia², N.V. Dvornikova²

¹Department of Hospital Therapy, Razumovsky Saratov State University, Ministry of Health and Social Development of Russia

²Division of Pulmonology, Regional Hospital, Saratov

Presented clinical case is a classical version of «amiodarone lung» in patient taking inadequate doses of the drug, probably, according to the scenario of acute clinical course.

Key words: medicinal lung damage, «amiodarone lung», amiodarone

Введение

Интерес к проблеме лекарственных поражений в целом, и легких, в частности, обусловлен возможностью выявления четкого этиологического фактора с перспективой его устранения и предотвращения прогрессирования болезни. Однако диагностировать заболевание легких, индуцированное лекарствами, не всегда просто из-за отсутствия специфических клинических и морфологических проявлений.

По данным различных авторов, поражения легких, вызванные лекарствами, составляют в общей структуре внегоспитальной заболеваемости до 5%, а среди госпитализированных больных — до 15% [1–3]. Одна из причин развития лекарственных поражений легких — неосведомленность о них как врачей, так и больных. Кашель, усиление одышки у пациентов с хроническими обструктивными болезнями легких расценивают как обострение основного заболевания, особенно в тех случаях, когда больной уже получал кардиотропную терапию. В значительной степени также затрудняет диагностику позднее проявление ятрогенных заболеваний, например фиброза легких, ассоциированного с длительным приемом лекарственных средств, таких как амиодарон, нитрофураны и др. [3–5].

В результате частого и широкого использования амиодарона в клинической практике выявлены его

побочные эффекты, одним из которых является «амиодароновое легкое». Амиодарон применяют в клинической практике более 35 лет. Это препарат из группы бензофурина, обладающий антиадренергической активностью, способствующий увеличению энергетических резервов сердечной мышцы и уменьшению потребления миокарда кислородом, т. е. сочетающий в себе свойства коронародилататора, антагониста α - и β -адренорецепторов и антиаритмического средства. Препарат широко используют для профилактики и лечения желудочковой и наджелудочковой аритмии. Удобство его приема (1 раз в сутки) обусловлено большим периодом полувыведения (24 дня). Однако длительное лечение амиодароном сопровождается возникновением ряда осложнений, к которым относят кератопатию, фототоксические, реже аллергические кожные реакции, поражение щитовидной железы, пневмопатию [6–10].

Амиодарон — антиаритмический препарат с доказанной легочной токсичностью, обусловленной нарушением нормального метаболизма эндогенных фосфолипидов, которые на фоне длительного его приема накапливаются в легочной ткани (легочная токсичность связана с длительным — 6–12 мес — периодом полувыведения препарата). Развитие легочной токсичности, как правило, происходит при приеме поддерживающей дозы препарата (> 400 мг/сут). При

снижении дозы до 200 мг/сут уменьшается и тяжесть легочных поражений. Однако ни общая введенная доза, ни продолжительность терапии не коррелируют с риском развития поражения легочной ткани. Легочные осложнения терапии амиодароном возникают у 7% больных и включают интерстициальный пневмонит, облитерирующий бронхиолит и новообразования легких. Смертность при остром «амиодароновом легком» достигает 40–50%, несмотря на отмену препарата и проведение кортикостероидной терапии [1, 7, 10].

Поражение легких при использовании амиодарона имеет несколько названий: «амиодароновое легкое», «кордароновая» пневмопатия, фосфолипидоз легких. Последнее название патогенетически оправдано, поскольку механизм поражения легких обусловлен способностью метаболитов амиодарона связывать липиды лизосом альвеолярных макрофагов и вызывать нарушение катаболизма фосфолипидов, которые откладываются в виде пластинчатых телец в альвеолах, что приводит к замедлению диффузии газов, проходящих через альвеолярную мембрану. Исследования последних лет доказывают возможность развития фиброза при «амиодароновом легком». При проведении бронхоальвеолярного лаважа можно обнаружить характерные «пенистые» макрофаги, появляющиеся в ответ на фосфолипидную активность кордарона. Имеются сообщения о том, что подобные изменения происходят в лимфатических узлах, печени, селезенке, иногда в нейтрофилах периферической крови [2, 11].

В настоящее время выделяют 2 ведущих варианта течения «амиодаронового легкого». В 70% случаев имеет место подострое, или хроническое развитие симптомов с появлением непродуктивного кашля, похуданием, в отдельных случаях встречается лихорадка. При рентгенографии органов грудной клетки определяется двусторонняя мелкоочаговая диссеминация. Второй вариант характеризуется более острым началом с возникновением лихорадки и симптомов интоксикации. Рентгенологически визуализируются очагово-сливные затемнения легочной ткани, как правило, по периферии легких [1, 2].

В качестве демонстрации поражения легких, развившегося на фоне длительного и неадекватного приема амиодарона, представим следующее клиническое наблюдение.

Больной С., 72 лет. В начале февраля 2010 г. поступил с жалобами на редкий непродуктивный кашель, преимущественно в ночное время, прогрессирующую одышку смешанного характера, возникающую при незначительной физической нагрузке, периодические перебои в работе сердца, отеки стоп к вечеру, повышение температуры тела до 38 °С в сочетании с ознобом.

На протяжении 13 предшествующих лет пациент принимал ежедневно по поводу мерцательной аритмии

400 мг амиодарона перорально. В течение последних 6–7 мес до госпитализации больной отмечал появление чувства «неполноты вдоха». При прохождении плановой флюорографии были обнаружены изменения, расцененные как признаки правосторонней пневмонии, по поводу чего в стационаре по месту жительства пациенту была проведена антибактериальная терапия, не давшая эффекта. При осуществлении контрольной рентгенографии органов грудной клетки выявлена отрицательная динамика в виде появления очаговых изменений в средней доле правого легкого и нижней доле левого легкого. При выполнении компьютерной томографии (КТ) легких в ходе госпитализации обнаружены признаки двусторонней полисегментарной пневмонии (рис. 1).

По месту жительства больному снова была проведена антибактериальная терапия (цефтриаксон, сумамед), на фоне которой температура тела нормализовалась, кашель стал редким и непродуктивным, однако рентгенологически по прошествии 2 нед положительной динамики не наблюдалось.

В конце февраля 2010 г. пациент был госпитализирован в пульмонологическое отделение клиники. В ходе обследования при КТ легких у больного были выявлены изменения по типу «матового стекла», при спирографии — нарушения функции внешнего дыхания (ФВД) по смешанному типу: жизненная емкость легких (ЖЕЛ) — 68%, форсированная ЖЕЛ (ФЖЕЛ) — 78%, объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) — 88%.

С учетом анамнеза заболевания (длительный прием амиодарона) и выявленных изменений в легких был установлен диагноз: интерстициальная болезнь легких лекарственного генеза («амиодароновое легкое»), хроническое течение, дыхательная недостаточность I степени.

Морфологическую верификацию диагноза не проводили в связи с высоким риском развития осложнений. На фоне отмены амиодарона зарегистрировано улучшение состояния больного, уменьшение выраженности одышки. Пациент был выписан на амбулаторный этап лечения с рекомендациями приема β-блокаторов (бисопролол в дозе 5 мг/сут).

Через 2 мес после выписки, в мае 2010 г. без видимых причин (со слов пациента) появились жалобы на кашель с трудноотделяемой мокротой и субфебрильная температура. Участковым врачом выставлен диагноз левосторонней пневмонии и проведена антибактериальная терапия. Состояние больного улучшилось, температура тела нормализовалась. Через неделю после этого пациент стал отмечать усиление одышки смешанного характера при незначительной физической нагрузке, повышение температуры до 38,8 °С, усиление кашля в ночное время.

При повторной госпитализации в клинику — температура тела субфебрильная, аускультативно выслушивалась базальная крепитация с двух сторон, выявлено снижение оксигенации крови до 92% при выполнении 6-минутного теста с ходьбой. По данным КТ легких

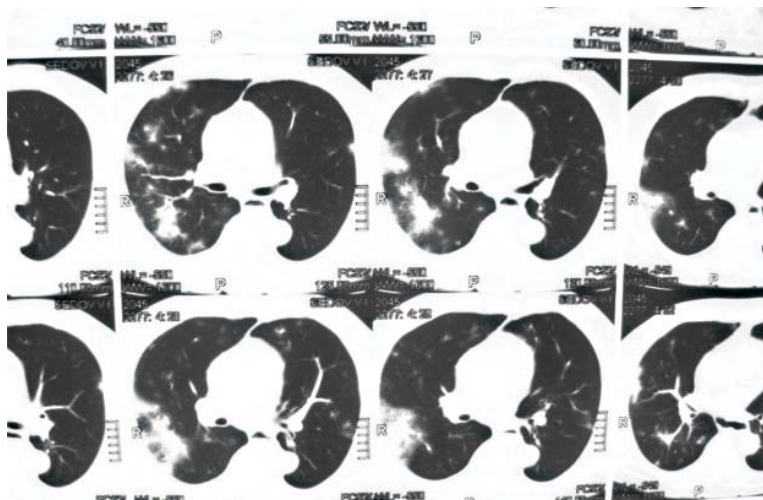


Рис. 1. Больной С., 72 лет. КТ органов грудной клетки (февраль 2010 г.): двусторонние инфильтративные изменения легочной ткани, более выраженные в правом легком



Рис. 2. Рентгенография органов грудной клетки (февраль 2010 г.): сохраняющиеся инфильтративные изменения в легочной ткани двустороннего характера, понижение прозрачности в базальных отделах

в динамике в мае 2010 г. (рис. 2) у пациента были обнаружены ретикулярные изменения в виде уплотнения легочной ткани, более выраженные справа, в субкортикальных и наддиафрагмальных отделах, однако плотность их стала меньше по сравнению с таковой в предыдущем исследовании, проведенном двумя месяцами ранее.

С учетом замедленного разрешения рентгенологических изменений, несмотря на отмену предполагаемого иницирующего агента, на фоне приема гастропротекторов пациенту были назначены системные кортикостероиды (преднизолон в дозе 30 мг/сут).

По прошествии 3 мес при повторной госпитализации в клинику в сентябре 2010 г. была отмечена значительная положительная клиническая и рентгенологическая динамика: отсутствие кашля, возникновение одышки только при ходьбе в быстром темпе, стойкая нормотермия, однако сохранялись эпизодические перебои в работе сердца. Объективно базальная крепитация не определялась, нарушений ФВД не выявлено (ЖЕЛ — 106%, ФЖЕЛ — 92%, ОФВ1 — 88%), по данным КТ легких в динамике (рис. 3) установлено значительное уменьшение площади поверхности «матового стекла», отсутствие инфильтративных изменений в легочной ткани.

Начато постепенное снижение дозы системных кортикостероидов до 20 мг/сут. В качестве альтернативной антиаритмической терапии с учетом данных холтеровского мониторингирования (частые пароксизмы желудочковой и наджелудочковой тахикардии на фоне нормосистолической формы мерцательной аритмии) больному был назначен прием соталола в дозе 80 мг/сут с последующим наблюдением кардиолога по месту жительства. В настоящее время на фоне снижения дозы глюкокортикостероидов (ГКС) до 10 мг/сут самочувствие пациента удовлетворительное, одышка и кашель не беспокоят, на фоне подобранной антиаритмической

терапии наблюдается нормосистолия, других нарушений ритма не зарегистрировано. Планируется полная отмена ГКС с контрольным проведением КТ легких через 6 мес.

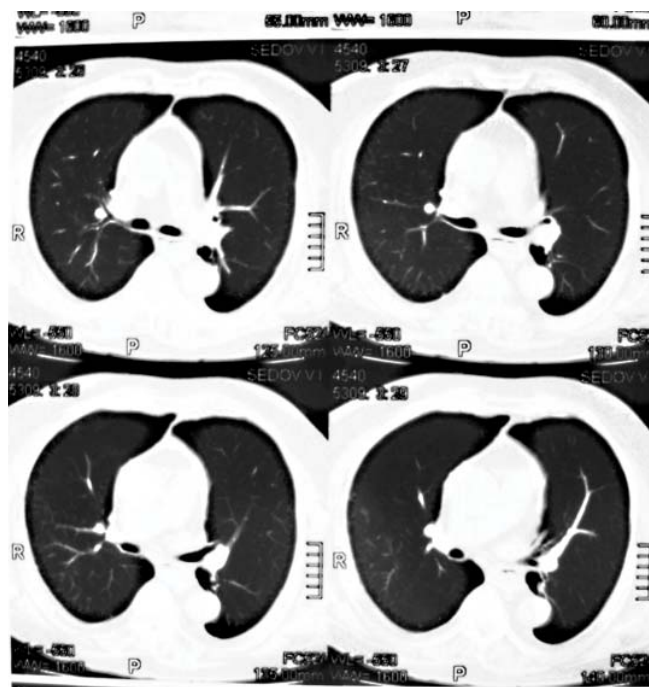


Рис. 3. КТ органов грудной клетки (сентябрь 2010 г.): отсутствие инфильтративных изменений в легочной ткани, сохраняющиеся незначительные диффузные периваскулярные двусторонние интерстициальные изменения со снижением прозрачности по типу «матового стекла»

Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует развитие классического варианта «амиодаронового легкого» у пациента на фоне приема неадек-

ватной дозы препарата, протекавшего, вероятно, по сценарию острого течения заболевания. На фоне отмены препарата и назначения системных ГКС удалось достичь разрешения как клинических, так и рентгенологических проявлений заболевания. В случае возникновения подобного дебюта легочного заболевания у пожилых пациентов, в особен-

ности кардиологического профиля, получающих амиодарон в качестве постоянной антиаритмической терапии, следует рекомендовать проведение дифференциальной диагностики не только с пневмонией и инфильтративным туберкулезом легких, но и с интерстициальным поражением легких, в частности лекарственного генеза.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Интерстициальные болезни легких: Практическое руководство. Под ред. Н.А. Мухина. М.: Литтерра, 2007.
2. Рейнольдс Г. Интерстициальные заболевания легких. В кн.: Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону в 7 книгах. Книга 4. Болезни сердца и сосудов. Болезни органов дыхания. Болезни почек и мочевых путей. Под ред. Э. Фаучи, Ю. Браунвальд, К. Иссельбахер, et al. М.: Практика, 2005.
3. Ben-Noun L. Drug-induced respiratory disorders: incidence, prevention and management. *Drug Saf* 2000;23(2):143–64.
4. Boggess K.A., Benedetti T.J., Raghu G. Nitrofurantoin-induced pulmonary toxicity during pregnancy: a report of a case and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 1996;51(6):367–70.
5. Camus P., Foucher P., Bonniaud P., et al. Drug-induced infiltrative lung disease. *Eur Respir J* 2001;32:93–100.
6. Cockcroft D.W., Fisher K.L. Near normalization of spirometry in a subject with emphysema complicated by amiodarone lung. *Respir Med* 1999;93:597–600.
7. Cox G., Johnson J., Kinnear W.J., et al. Amiodarone and the lung toxic variations in clinical practice. *Respir Med* 2000;94:1130–1.
8. Dimopoulou L., Marathias K., Daganou M., et al. Low dose amiodarone related complications after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;114:31–7.
9. Donaldson L., Grant L.S., Naysmith M.R., et al. Amiodarone pulmonary toxicity. Amiodarone should be used with caution in patients in intensive care. *BMJ* 1997;314:1832.
10. Liverani E., Armuzzi A., Mormile F., et al. Amiodarone-induced adult respiratory distress-syndrome after nonthoracotomy subcutaneous defibrillator implants. *J Internal Med* 2001;249:565–6.
11. Bedrossian C.W., Warren C.J., Ohar J., Bhan R. Amiodarone pulmonary toxicity: cytopathology, ultrastructure and immunocytochemistry. *Ann Diagn Pathol* 1997;1:47–56.