

Поражения легких, обусловленные воздействием лекарственных средств

В.В.Косарев, С.А.Бабанов
Самарский государственный медицинский
университет Минздравсоцразвития России

В статье описываются особенности клинической картины, диагностики, лечения и профилактики поражений легких, являющихся как результатом ятрогенного воздействия, так и следствием профессионального контакта с лекарственным препаратом. Приводятся особенности поражения легких при воздействии антибактериальных, антигипертензивных, нестероидных противовоспалительных лекарственных средств, при цитостатической терапии.

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

Drug-induced lung lesions

V.V. Kosarev, S.A. Babanov
Samara State Medicine University

The article describes clinical features, diagnostics, treatment and prevention of lung lesions due to iatrogenic accident or to occupational exposure to drugs. Features of lung lesions after antimicrobial, antihypertensive drugs, NSAIDs and cytostatics have been discussed.

Keywords: drug-induced lung lesions, bronchial obstruction, exogenous alveolitis.

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 дан-

ным эпидемиологических исследований, побочные эффекты лекарственной терапии в США и Канаде выходят на 5–6-е место в структуре смертности (J.Lazarou 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.Таревым (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.

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 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.

Сведения об авторах:

Косарев Владислав Васильевич – заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой профессиональных болезней и клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России.

Бабанов Сергей Анатольевич – д.м.н., профессор кафедры профессиональных болезней и клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России.

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

Лекарственное средство	Варианты поражений органов дыхания
Антибиотики (чаще пенициллины), пиразолон	Аллергический ринит (риноконъюнктивит)
Антибиотики (чаще пенициллины), синактен депо, ферментные ЛП (трипсин, лидаза), местные анестетики (чаще новокаин), нейролептики (аминазин, галоперидол и др.), пиразолон	Бронхоспазм (вплоть до астматического статуса)
Ацетилсалициловая кислота, пиразолон, таблетки, покрытые красителем тартразином	Ринит, бронхоспазм
Пенициллины, сульфаниламиды, хромоглицевова кислота, карбамазепин, пиразолон, 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)

Чаще всего как осложнение медикаментозной терапии наблюдается бронхоспазм, причиной которого могут быть антибиотики, сульфаниламиды и другие препараты. Бронхоспастическое действие оказывают β-адреноблокаторы, холиномиметики, симпатолитики.

Клинические проявления. Возможно угнетение дыхания центрального генеза (вплоть до его остановки), наступающее при применении наркотиков, снотворных и седативных препаратов либо 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, при сочетании миорелаксантов с такими антибиотиками как стрептомицин, неомицин, канамицин.

Поражения верхних дыхательных путей. Основное проявление лекарственных поражений верхних дыхательных путей – аллергический ринит, проявляющийся 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: препаратов группы пенициллина, β-блокаторов, нестероидных противовоспалительных лекарственных средств.

Развитие синдрома удушья у недоношенных детей возможно при назначении антибиотика клиндамицина, который в своем составе содержит бензиловый спирт, являющийся причиной развивающейся у детей патологии – дыхательный коллапс, который может окончиться летальным исходом. Бензиловый

спирт также входит в состав растворимого консерванта анальгетика клоникса (клониксин), противоязвенного препарата феррлецита [2]. Лечение: отмена препарата, реанимационные мероприятия. Профилактика: запрещение использования у недоношенных детей (и новорожденных) препаратов, содержащих бензиловый спирт.

Ацетилсалициловая кислота вызывает триаду симптомов в виде астмы, полипоза носа, гиперчувствительной реакции. Первые проявления вазомоторного ринита сопровождаются водянистыми выделениями из носа, в последующем присоединяются полипы в носу, и большинство больных с реакцией на ацетилсалициловую кислоту с 20–30-летнего возраста демонстрируют развернутую картину астмы. Кроме того ацетилсалициловая кислота вызывает следующие побочные эффекты: НПВС-гастропатия (диспепсия, боль в эпигастриальной области, изжога, тошнота и рвота, тяжелые кровотечения в ЖКТ), возможны нарушения функции печени и/или почек, синдром Рейе у детей (энцефалопатия и острая жировая дистрофия печени с быстрым развитием печеночной недостаточности), снижение остроты слуха, нарушение зрения, интерстициальный нефрит, преренальная азотемия с повышением уровня креатинина крови и гиперкальциемией, папиллярный некроз, острая почечная недостаточность, нефротический синдром, заболевания крови, асептический менингит, усиление симптомов застойной сердечной недостаточности, отеки, повышение уровня аминотрансфераз в крови.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента 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.

Кроме того ингибиторы АПФ вызывают такие побочные эффекты, как угнетение ЦНС, депрессия, атаксия, судороги, сонливость или бессонница, периферическая нейропатия, нарушения зрения, вкуса, обоняния, звон в ушах, конъюнктивит, слезотечение, гипотония, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения (как следствие гипотонии), нарушение ритма сердца (предсердная тахикардия или брадикардия, мерцательная аритмия), ортостатическая гипотензия, приступ стенокардии, тромбоэмболия ветвей легочной артерии, диспноэ, ринорея, стоматит, ксеростомия, глоссит, анорексия, диспепсия, мелена, запор, панкреатит, нарушение функций печени (холестатический гепатит, гепатоцеллюлярный некроз), дисфункция почек, олигурия, инфекции мочевыводящих путей, гинекомастия, импотенция, нейтропения, тромбоцитопения, эксфолиативный дерматит, токсический эпидермальный некролиз, пемфигус, опоясывающий лишай, алопеция, фотодерматит, аллергические реакции (синдром Стивенса–Джонсона, крапивница, отек Квинке, анафилактический шок и др.).

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

Проктолола синдром. Проктолол (β -адреноблокатор) вызывает образование специфических антител, угнетает секрецию лизоцима, обуславливая развитие иммунного симптомокомплекса с вовлечением в патологический процесс кожи, глаз и брюшины. Отдельные признаки синдрома проктолола (поражение глаз, либо псориазные изменения кожи, реже склерозирующий перитонит) могут развиваться как побочное действие и других β -адреноблокаторов (пропранолол, тимолол и др.). В симптоматику синдрома проктолола может быть включен и фиброз легких, приводящий к дыхательной недостаточности (причем фиброз может развиваться и через много месяцев после окончания лечения), а также – глухота, билиарный цирроз печени, болезнь Пейрони и контрактура Дюпюитрена. Также у больных могут развиваться кератопатии, конъюнктивиты, на коже появляется сыпь, крапивница, возникают лихеноидные изменения, васкулиты, псориаз. Необходима отмена β -адреноблокаторов, назначение глюкокортикостероидов, симптоматическая терапия. Необходим фармакодинамический контроль.

При применении β -адреноблокаторов могут наблюдаться и другие побочные эффекты, не связанные с поражением органов дыхания. Возможны головокружение, инсомния, астения, депрессия, сонливость, беспокойство, парестезии (ощущение холода в конечностях), галлюцинации, нарушение мышления, концентрации внимания, ориентации во времени и пространстве, равновесия, эмоциональная лабильность, шум в ушах, конъюнктивит, расстройство зрения, уменьшение секреции слезной жидкости, судороги. Также возможны брадикардия, аритмия, сердцебиение, атриовентрикулярная блокада, гипотензия, сердечная недостаточность, перемежающаяся хромота, васкулит, агранулоцитоз, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, диарея, диспептические явления, ишеми-

ческий колит, тромбоз мезентериальной артерии, периферические отеки, снижение либидо, импотенция, почечная колика. Со стороны кожных покровов: сыпь, акне, экземоподобные реакции, пруриго, покраснение кожных покровов, гипергидроз, дерматит, алопеция.

Введение высоких доз β -адреномиметиков ингаляторно иногда вызывает парадоксальную β -адренергическую блокаду. При длительном применении β -адреностимуляторов к ним развивается резистентность, после перерыва в приеме препаратов их бронхорасширяющее действие восстанавливается. Снижение эффективности β -адреностимуляторов и, как следствие, ухудшение бронхиальной проходимости связаны с десенситизацией β_2 -адренорецепторов и уменьшением их плотности вследствие длительного воздействия агонистов, а также с развитием синдрома «рикошета», характеризующегося резким бронхоспазмом. Толерантность к препаратам чаще развивается при ингаляционном пути введения. Синдром «рикошета» вызван блокадой β_2 -адренорецепторов бронхов продуктами метаболизма и нарушением дренажной функции бронхиального дерева из-за развития синдрома «замыкания легких». Резкое ухудшение бронхиальной проходимости может приводить к развитию «немого легкого» вследствие закупорки бронхиального дерева вязким секретом.

Метахолин, неостигмин или сукцинилхолин имеют холинергические свойства и 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).

Также возможны изменения со стороны органов дыхания (прежде всего профессиональная бронхиальная астма) при профессиональном контакте у медиков и фармацевтических работников с различными лекарственными средствами. Существенная часть больных профессиональной бронхиальной астмой – медики (вызывают астму латекс, псилиум, дезинфекционные вещества – сульфатиазол, хлорамин, формальдегид, глютаральдегид; в анестезиологии – энфлюран), фармацевты (антибиотики, растительное лекарственное сырье), лаборанты (химические компоненты диагностических наборов, антибиотики, дезинфекционные вещества), работники вивариев (из-за воздействия перхоги, слюны животных и белков мочи животных высокой молекулярной массы) и фармацевтических производств (антибиотики, метилдопа, циметидин, сальбутамол, 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. За период с 1989 по 1993 г. по данным A.Heese (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, ПАСК, пенициллин, стрептомицин, сульфаниламиды, фурадонин (нитрофурантоин), хлорпропамид, инсулин и др. Прогноз аллергических лекарственных пневмоний обычно хороший: они, как правило, являются быстропроходящими, разрешаются полностью, без последующего пневмофиброза [3, 10].

Леффлера синдром (впервые описан в 1952 г.). Один из типов эозинофильной инфильтрации легких, развивается под влиянием сульфаниламидов, реже – ацетилсалициловой кислоты. Это транзиторная инфильтрация с сопутствующей эозинофилией крови. Синдром Леффлера лекарственного генеза развивается относительно часто при лечении сульфаниламидами, особенно при повторном применении. Обычно выявляется при рентгенологическом исследовании (инфильтративные тени), инфильтраты быстро и бесследно рассасываются при отмене препаратов. Иногда при эозинофильной инфильтрации легких больные жалуются на ухудшение самочувствия, повышение температуры (до субфебрильных цифр), кашель, отделение слизистой мокроты, которая может иметь канареечный цвет, металлический привкус и содержать примесь крови. Над инфильтратами могут выслушиваться влажные хрипы, шум трения плевры. Главная особенность периферической крови – эозинофилия, сопровождаемая лейкоцитозом. Обычно рентгенологические изменения (их динамика) опережают изменения в крови. В мокроте обнаруживаются эозинофилы, кристаллы Шарко-Лейдена. При возникновении необходимо отмена препарата; регулярное исследование крови при лечении сульфаниламидами, рентгенологический контроль при появлении физикальных изменений в легких.

Облитерирующий бронхолит описан в связи с приемом нитрофуранов, сульфаниламидов, пенициллинов, наркотических препаратов, цитостатиков, солей золота, аспирации минеральных масел. Основным морфологическим субстратом бронхолитов 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 бронхолите, как правило, не сопровождается восстановлением морфофункциональных нарушений органов дыхания. В большинстве случаев при лекарственном облитерирующем бронхолите имеет место плохой ответ на терапию глюкокортикостероидами, цитостатиками.

Некардиогенный отек легких. Лекарственно-индуцированный (некардиогенный) отек легких развивается при применении наркотических анальгетиков, нестероидных противовоспалительных лекарственных средств, высоких доз β_2 -агонистов при их внутривенном введении; гидрохлоротиазида, пенициллина, колхицина, циклофосфамида, метотрексата, нитрофуранов, трициклических антидепрессантов, героина («героиновое» легкое), нифедипина, простагличина, рентгеноконтрастных средств, при проведении гемотрансфузии [9, 14]. При **лечении цитостатиками** 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.

В основе патогенеза болезни лежит повреждение легочного эндотелия с увеличением сосудистой проницаемости. Характерна одышка, двусторонняя легочная инфильтрация, размеры сердца при этом не меняются. Среди более редких причин отека легких известны диуретики. В патогенезе побочных эффек-

тов терапии диуретиками участвуют реакции гиперчувствительности. Заболевание проявляется остро, уже через 20–60 мин при системном введении. Появляются кашель, одышка, боли в грудной клетке, повышение или падение уровня артериального давления, в легких выслушиваются мелкопузырчатые хрипы, цианоз, реже – лихорадка. Прогноз при отеке легких, вызванном диуретиками, благоприятный, заболевание достаточно быстро купируется при отмене препарата.

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

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

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 было связано с бесконтрольным приемом препаратов, угнетающих аппетит, злоупотреблением наркотиками. Препараты и токсины, связанные с развитием легочной гипертензии – ранее использовавшиеся аминорекс, амфетамины, а также кокаин. Применение этих лекарственных средств на протяжении более чем 3 мес повышает риск развития легочной гипертензии в 30 раз (по сравнению со здоровым населением). 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. Также возможны индуцированные эмболические явления при введении маслосодержащих средств, контрастов для лимфангиографии. Это приводит к широко распространенным окклюзиям легочных капилляров каплями липида 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.). Самое частое проявление тромбоэмболии легочной артерии – одышка и учащенное дыхание. Одышка возникает внезапно. Женщина, у которой тромбоэмболия легочной артерии возникла как осложнение при приеме гормональных контрацептивов (или большой ге-

роиновой наркоманией) лучше чувствуют себя в положении лежа. Боль в грудной клетке имеет различный характер. Могут быть сильные болевые ощущения или дискомфорт в грудной клетке. Изредка возникает кровохарканье. Может появиться цианоз – синюшная окраска носа, губ, ушей или бледность. В легких выслушиваются хрипы, над областью сердца – систолический шум. На ЭКГ выявляют признаки острого легочного сердца. На эхокардиограмме находят тромбы в правых отделах сердца и легочных артериях, признаки нарушения функции правого желудочка. На рентгенограмме выявляют изменения в легких. Самый надежный метод диагностики тромбоэмболии легочной артерии – вентиляционно-перфузионная скintiграфия легких, особенно в первые сутки. Это исследование сосудов легких с помощью контрастных веществ. Применяются еще спиральная компьютерная томография легких и магниторезонансная томография. При риске развития тромбоэмболических осложнений необходим контроль состояния легочной перфузии, коагулограммы.

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, клопидогрела, ретиноевой кислоты, гидралазина, пенициллина, тиаурацила. Поражение легочной ткани может сочетаться с признаками микрополиангиита. Легочное кровотечение при лечении цитостатиками связано с развитием лекарственно обусловленного легочно-почечного синдрома по типу синдрома Гудпасчера.

При легочном кровотечении кровь откашливается в значительном количестве одномоментно, непрерывно или с перерывами. В зависимости от количества выделенной крови различают кровотечения малые (до 100 мл), средние (до 500 мл) и большие, или профузные (свыше 500 мл). При этом следует иметь в виду, что большие 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 приблизительная. Профузное легочное кровотечение представляет большую опасность для жизни и может быстро привести к смерти. Диагноз легочных геморрагий при отсутствии профузного кровотечения подтверждается в том числе и результатами анализа жидкости бронхоальвеолярного лаважа, в которой обнаруживается большое количество эритроцитов.

Лекарственное поражение плевры. При проведении лучевой терапии или лечения 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, проктола, амиазина, 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 спонтанно-

го заболевания) является более частое поражение легких, чем почек. В основе синдрома лежит генерализованное поражение сосудов и соединительной ткани аутоиммунной природы с выраженной ядерной патологией.

Для клиники синдрома системной красной волчанки характерны: суставной синдром, поражение кожи, полисерозит (классическая триада), а также вовлечение в процесс внутренних органов (легкие, сердце, почки), нервной системы. Наблюдаются слабость, лихорадка, миалгии, артриты, серозиты, поражение легких, кожные проявления в виде эритематозной сыпи, васкулита.

Характерен плевральный выпот без множественной инфильтрацией легочной ткани, пневмонит. Лимфаденопатия, гепато- и спленомегалия менее постоянны, а поражение почек (в отличие от системной красной волчанки) не является характерным. Лекарственная волчанка при приеме гидралазина встречается после длительной терапии относительно высокими суточными дозами, то есть более 3 мес, со средней суточной дозой от 300 до 400 мг/сут. При гидралазин-индуцированной волчанке проявления могут сохраняться в течение месяцев или лет после прекращения использования лекарственного препарата. Лечение: глюкокортикостероиды, симптоматическое.

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

Случаи острого амиодаронового легкого описаны после оперативных вмешательств на сердце или легких. Наркоз, оксигенотерапия и механическая вентиляция являются дополнительными факторами риска острого «амиодаронового» легкого. Оно манифестирует одышкой, тяжелой гипоксемией, картиной острого респираторного-дистресс синдрома, диффузными альвеолярными и интерстициальными затемнениями. Летальность при остром амиодароновом легком достаточно высока, несмотря на своевременную отмену препарата и применение системных глюкокортикостероидов.

Хроническая форма амиодаронового легкого развивается во временном интервале от нескольких недель до нескольких лет при лечении амиодароном. В клинической картине выделяют одышку, сухой кашель, снижение массы тела, недомогание, умеренную лихорадку, редко малоинтенсивный болевой синдром, обусловленный поражением плевры. Наблюдается лейкоцитоз, повышение уровня лактатдегидрогеназы. Определяются билатеральные, асимметричные, интерстициальные инфильтраты. При анализе цитоза жидкости бронхоальвеолярного лаважа определяется нейрофилез, лимфоцитоз, возможно обнаружение пенистых макрофагов. Возможно развитие необратимого пневмофиброза. При приеме амиодарона с целью профилактики и ранней диагностики амиодаронового легкого необходимо мониторинг функций внешнего дыхания с определением показателей кривой «поток-объем» форсированного выдоха и проведение стандартной рентгенографии легких не реже одного раза в год.

Также для применения амиодарона характерны другие побочные эффекты. Так, одним из относительно частых побочных эффектов амиодарона яв-

ляется его влияние на функцию щитовидной железы. Это связано с высоким содержанием йода в препарате. При назначении амиодарона в дозе 200–600 мг/сут пациент получает 6–18 мг свободного йода ежедневно, что в 50 раз превышает оптимальное количество этого элемента. Кроме этого, амиодарон нарушает периферическую конверсию трийодтиронина в тироксин, что может приводить к повышению уровня трийодтиронина. Наиболее часто (около 6% случаев) это воздействие проявляется в виде гипотиреоза. Также возможен амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз.

На фоне приема амиодарона могут развиваться побочные эффекты и со стороны кожи. Они выражаются в изменении цвета кожных покровов при длительном приеме за счет отложения препарата в коже. Амиодарон может откладываться также и в роговице глаза, приводя к появлению радужного ореола при взгляде на светящиеся объекты и снижению зрения. Кроме этого, наблюдается повышение чувствительности кожи к ультрафиолету. В связи с этим пациентам, получающим амиодарон, рекомендуется избегать действия прямых солнечных лучей и использовать солнцезащитные кремы с высоким коэффициентом защиты. Побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта проявляются болями в животе, тошнотой, рвотой и снижением аппетита. При снижении дозы эти явления обычно проходят.

К другим, редко возникающим побочным эффектам амиодарона относится поражение печени, выражающееся, как правило, в виде бессимптомного повышения печеночных трансаминаз. В редких случаях может развиваться токсический гепатит. На фоне приема амиодарона могут развиваться и неврологические нарушения в виде атаксии, парестезии, тремора и периферической полинейропатии. Частота этих явлений составляет 0,3% в год.

Метотрексатовое легкое может развиваться при любой продолжительности приема препарата, но риск возникновения лекарственного поражения легких выше в течение 1-го года терапии. К факторам риска метотрексатового легкого относят диабет, гипоальбуминемию, поражения легких при ревматоидном артрите, пожилой возраст. Изменения в легочной ткани при метотрексатовой пневмопатии носят диффузный характер [16]. Возможны разные патогистологические варианты метотрексатового легкого: гиперчувствительный пневмонит, острая интерстициальная пневмония, организуемая, эозинофильная пневмония и др. Кроме того, возможно развитие эозинофильного васкулита и поражения легких гранулематозного характера. Для метотрексатового легкого характерны прогрессирующая одышка; лихорадка свыше 38°C; тахипноэ; наличие признаков интерстициальных изменений при лучевой диагностике; лейкоцитоз; отрицательные результаты бактериологических исследований крови, мокроты и жидкости бронхоальвеолярного лаважа; рестриктивные нарушения при исследовании функции внешнего дыхания; снижение диффузионной способности легких и оксигенации крови. На рентгенограмме и при компьютерной пневмотахографии определяется картина матового стекла. Лечение предполагает отмену препарата и назначение системных глюкокортикостероидов на протяжении 1–3 мес.

Частыми побочными эффектами при применении метотрексата являются: снижение аппетита, тошнота, рвота, боли в животе, воспаление слизистой оболочки ротовой полости (стоматит), повы-

шение ферментов печени, незначительное снижение числа клеток крови. Редко: выпадение волос, кожные высыпания, выраженное снижение числа лейкоцитов крови (агранулоцитоз), острая печеночная недостаточность, появление белка в моче (протеинурия).

Также развитие фиброзирующего альвеолита (экзогенного аллергического альвеолита) возможно при профессиональном контакте с другими химическими веществами и соединениями, не относящимися к лекарственным средствам. Возможно развитие экзогенного аллергического альвеолита у работников, контактирующих с пластмассами, полиуретаном, смолами, красителями. Наибольшее значение имеют диизоцианаты, фталиковый ангидрид. Известны случаи экзогенного аллергического альвеолита при воздействии солей тяжелых металлов (хрома, кобальта, золота, мышьяка, меди, бериллия), при воздействии инсектицидов, особенно при использовании сульфата меди для опрыскивания фруктовых деревьев, виноградников, томатов, при воздействии соединений диизоцианата (диизоцианат толуола, диизоцианат гексаметилена, диизоцианат дифенилметана), широко применяемых в автомобильной, резиновой, лакокрасочной промышленности, в производстве полиуретанов.

Довольно часто медикаментозные осложнения бронхолегочной системы возникают при лечении **иммунодепрессантами**. Можно выделить следующие осложнения со стороны легких в результате лечения иммунодепрессантами:

- суперинфекции, вызываемые: а) грамотрицательными бактериями; б) грибами (кандидоз, аспергиллез, нокардиоз); в) простейшими (токсоплазмоз, пневмоцистоз и др.); г) ДНК-вирусами (цитомегаловирусы, вирус опоясывающего герпеса и др.);
- вторичные (сопутствующие) заболевания легких: а) трансплантатные легкие; б) коллагенозы; в) гранулематозы; г) лейкемическая инфильтрация легких.

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 далеком 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 определяется 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 M.Ślapak и соавт. (1968), наблюдавшими своеобразный симптомокомплекс у 15 больных из 300 лечившихся иммунодепрессантами в связи с пересадкой почки. Со стороны клиники авторы наблюдали лихорадку, цианоз, двухстороннюю 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, цитостатиков и антилимфоцитарной сыворотки (например, для защиты пересаженных органов после трансплантации) вследствие возникающей иммуносупрессии и снижения резистентности к микобактериям.

Развитие иммуносупрессии под влиянием названных средств, а также **неконтролируемое применение антибиотиков** могут привести также к увеличению восприимчивости организма к возникновению инфекционных, вирусных и грибковых заболеваний легких, обусловленных эндогенной или экзогенной суперинфекцией. Результатом являются расширение спектра возбудителей, увеличение вероятности смешанной инфекции. Особенно неблагоприятным в этом отношении оказывается сочетание кортикостероидных и цитостатических препаратов с антибиотиками (в первую очередь с тетрациклином), способствующее возникновению легочных микозов. Важное значение среди последних имеет развитие тяжелых кандидозов с распространенными висцеритами и клиникой сепсиса, лечение которых подчас представляет сложную задачу.

При действии антибиотиков наблюдают изменения иммунологической реактивности организма, что подтверждается снижением защитных свойств кожи, крови, увеличением содержания в крови лимфоцитов, эозинофилов и базофилов, угнетением фагоцитарной активности лейкоцитов. Клиническая картина кандидоза – поражение слизистых оболочек, кожи (так называемый поверхностный кандидоз) и внутренних органов (висцеральный кандидоз), в том числе дыхательных путей, пищеварительного тракта, мочевыделительной системы.

У лиц, контактирующих с антибиотиками в условиях производства, могут наблюдаться аллергические заболевания органов дыхания в виде: ринита, ринофаринголарингита, риносинусопатий, бронхиальной астмы, экзогенного аллергического альвеолита.

Чаще кандидамикоз легких протекает по типу интерстициальной пневмонии, причем принимает затяжное течение с частыми рецидивами, трудно выявляется при рентгенологическом исследовании. Иногда клиника кандидамикоза легких напоминает клинику бронхогенного рака, милиарного туберкулеза, сепсиса, гангрены. Кандидамикозный сепсис встречается не часто, но протекает всегда тяжело и нередко заканчивается смертью больных.

Воздействие антибиотиков на организм возможно не только при их применении в качестве лекарственного средства, но также и в процессе производства и применения. В производственных условиях наибольший контакт с пылью антибиотиков у работающих наблюдается преимущественно в цехах сушки и фасовки их во флаконы, что указывает на несовершенство технологического процесса, кроме того при этих операциях до сих пор используется ручной труд. Загрязнение антибиотиками открытых частей тела возможно в цехах ферментации и химической очистки, а также при взятии проб на анализ, очистке аппаратуры. Также возможно воздействие антибиотиков на провизоров, фармацевтов при нарушении целостности упаковки, на медицинских работников при выполнении терапевтических процедур и манипуляций.

Так, при комплексном обследовании 153 рабочих Пензенского завода биопрепаратов (М.Г.Кочеткова,

1993), имевших производственный контакт с пылью тетрациклина (первая группа – 78 человек) и пылью нескольких антибиотиков (вторая группа – 75 человек), обнаружена следующая симптоматика – в 1-й группе жалобы на сухость в полости рта (15,7%), шелушение губ (13,8%), распространенность кариеса отмечалась до 82%. Во второй группе распространенность кариеса 82,8%, при стаже работы более 10 лет жаловались на сухость во рту 32,4%, на шелушение губ – 29,7% работающих, в 16,4% отмечалась отечность слизистой оболочки полости рта и языка, изменения языка в виде десквамативного, катарального глоссита и складчатости – в 25,1%. Хейлиты выявлены у 3% рабочих, хронический гингивит у 17,8%.

Рабочие второй группы отмечали постоянную горечь в рту, жжение губ, языка. При этом визуальные клинические проявления грибковых поражений выявлялись крайне редко, изменения типа молочницы были единичными. В мазках у 86,8% рабочих были обнаружены скопления разнообразного мицелия (в контроле 37%). Патоморфологические исследования десен проведены у 20 пациентов второй группы. У 60% из них в эпителии десен обнаружено много грибов в виде отдельных нитей и клубков. При стаже работы пять и более лет грибы обнаружены у всех рабочих, даже если отсутствуют клинические проявления микоза.

Токсическое действие антибиотиков проявляется в основном поражением сердечно-сосудистой и нервной системы. Изменения сердечно-сосудистой системы бывают чаще всего функциональными и развиваются по типу нейроциркуляторной дистонии, хотя при высокой сенсibilизации к двум-трем алергенам (пенициллин, стрептомицин, кандидозный антиген) возможно развитие токсикоаллергического миокардита с характерными клинико-электрокардиографическими симптомами. При последнем обычно отмечается благоприятное течение с обратным развитием клинической картины.

Длительный профессиональный контакт с антибиотиками приводит к изменениям нервной системы в виде диффузных поражений центральной и периферической нервной системы, очаговых поражений головного мозга, рассеянной церебральной микросимптоматики и вегетативно-сосудистой дистонии. Диффузное поражение нервной системы проявляется синдромом хронического менингоэнцефаломиелополирадикулоневрита. Наиболее часто при этом обнаруживаются симптомы поражения ствола мозга, реже – подкорковых образований и коры. Очаговые поражения головного мозга возникают у лиц с острыми нарушениями мозгового кровообращения и носят преходящий или стойкий характер. Вегетативно-сосудистые пароксизмы имеют преимущественно симпатико-адреналовый или смешанный характер. Поражение периферической нервной системы проявляется сенсорной полиневропатией, невритом слуховых и бедренного нервов. Различные формы и стадии психоорганического синдрома нередко наблюдают в сочетании с соматической и неврологической симптоматикой. Симптоматика психоорганического синдрома может быть неврозоподобной с признаками эмоциональной неустойчивости и астенодепрессивным синдромом.

Также тяжело и упорно протекает грибковое поражение кишечника по типу энтероколита или проктосигмоидита с эндоскопической картиной катарально-экссудативного или эрозивно-язвенного процесса. Заболевание обычно начинается с очагового или диффузного покраснения слизи-

стных оболочек полости рта. Затем на пораженных местах появляются беловатые высыпания, сливающиеся в пленчатые налеты белого, серого или желтоватого цвета. Они легко снимаются, оставляя за собой эрозированную красную поверхность. Могут возникать изъязвления, меняется внешний вид языка – черный, «волосатый». При развитии энтероколита больные жалуются на тошноту, метеоризм и боли в животе различного характера, обычно ноющие, преимущественно в околопупочной области. Отмечается вздутие и чувство тяжести в животе, иногда бывает пенистый стул до 10–12 раз в сутки, с наличием беловатых или зеленоватых комочков или пленок. Большинство больных жалуются на плохой аппетит, общую слабость, похудание. Нередко отмечается субфебрильная температура, язык приобретает малиновую окраску. При вовлечении в процесс толстой кишки возникают катаральный или катарально-геморрагический проктосигмоидит.

Лабораторная диагностика кандидоза, вызванного воздействием антибиотиков, помимо микроскопического исследования биосубстратов, а также посева на элективные питательные среды с подсчетом выросших колоний, включает серологическую диагностику посредством реакции агглютинации и реакции связывания комплемента.

В диагностике поражений легких, вызванных воздействием лекарственных средств, прежде всего важно установление причинно-следственной связи между применением препарата или профессиональным контактом с ним и поражением легких. Необходимо проведение аллергологических проб (при аллергическом генезе поражения легких).

Если клиническое течение болезни не связано с инфекцией или если анализ мокроты не выявил инфекционного агента, то любой подозрительный лекарственный препарат должен быть отменен.

Если у больного на снимке легких обнаружены интерстициальные инфильтраты, то нужно исключить инфекции или патологию сердца на основании данных анамнеза, физического осмотра и базовых лабораторных анализов. При подозрениях на опухолевые метастазы необходима биопсия периферического лимфатического узла.

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, исходя из клинического статуса пациента, проводится визуальная оценка состояния трахеи и бронхиального дерева, при необходимости с целью дифференциальной диагностики лекарственных поражений легких берется биопсия (фрагмент слизистой) для гистологического анализа, поиска атипичных клеток. Также большую диагностическую ценность имеет цитологический анализ жидкости бронхоальвеолярного лаважа, которую получают после введения 50 мл подогретого до 37°C стерильного изотонического раствора натрия хлорида. В стерильную ареактогенную посуду отбирается не менее 10 мл материала, который немедленно подвергается исследованию.

Выделенные из ЖБАЛ клетки отмывают в растворе Хенкса общепринятым методом. После подсчета количества клеток пробирочным методом в камере Горяева готовят мазки, которые окрашивают по Романовскому-Гимзе. На 300 клетках мазка опреде-

ляют процентное соотношение отдельных клеточных элементов (нейтрофилов, макрофагов, эозинофилов, лимфоцитов и т.д.). Возможно взятие **биопсии легочной ткани** – трансбронхиальная или открытая биопсия легких.

В диагностике также важное значение, наряду со стандартным рентгенологическим исследованием, имеет компьютерная томография легких, которая благодаря высокой разрешающей способности значительно потеснила другие методы рентгенологического исследования. Тонкие срезы органов грудной клетки, компьютерная обработка информации, выполнение исследования в сжатые сроки (10–20 с) устраняют артефакты, связанные с дыханием, передаточной пульсацией и т.д., а возможность контрастного усиления позволяет значительно улучшить качество КТ-изображения на аппаратах последних поколений. Объемная реконструкция дает представление о бронхолегочной системе в режиме виртуальной реальности. Относительный недостаток КТ – высокая стоимость исследования по сравнению с обычными рентгеновскими методами. Также используется магнитно-резонансная томография, которая используется редко, в целях дифференциальной диагностики при подозрении на сосудистый генез патологических изменений в легких, изменения в средостении, жидкость-содержащие очаговые изменения (кисты различного генеза, опухоли плевры, плевриты неясного генеза). Возможно использование радионуклеидных методов исследования. Так, показанием к использованию спинтиграфии с технецием – подозрение на тромбоэмболию легочной артерии (например при развитии тромбоэмболии легочной артерии при применении оральных контрацептивов).

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

Профилактика. 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 такие мероприятия: исключение полипрагмазии [5]; применение с осторожностью медикаментозных средств, которые присутствуют на фармацевтическом рынке меньше пяти лет, так как еще мало известно о том, насколько они безопасные и как взаимодействуют с другими препаратами; своевременное распознавание у каждого больного симптомов, которые возникают в процессе лечения, избегание феномена «каскада назначений»; следует 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; медикаментозные препараты с высоким потенциалом возможных побочных эффектов рекомендуются принимать с «прикрытием» (антибиотики часто назначают вместе с антигистаминными и противогрибковыми препаратами для профилактики аллергии и кандидоза); при наличии аллергии на лекарство пациент должен на период лечения отказаться от употребления облигатных аллер-

генов (кофе, какао, шоколад, мед, орехи, цитрусы, ананасы, бананы, манго, куриные яйца и все блюда, в состав которых они входят, куриное мясо, рыба и морские продукты, консервированные, острые и пряные блюда, копчености, продукты, которые содержат пищевые добавки, красители, эмульгаторы, продукты с высоким содержанием легкоусвояемых углеводов).

Литература

1. Астахова А.В., Лепехин В.К. Лекарства. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности. М.: «Эксмо». 2008; 256.
2. Бабанов С.А., Косарева О.В., Осокин Д.О. Осложнения фармакотерапии. Гериатрическая фармакотерапия. Самара. «Волга-Бизнес». 2011; 216.
3. Драник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. М.: Мед. информ. Агентство, 2003; 392.
4. Интерстициальные болезни легких: практическое руководство / Под ред. Н.А. Мухина. 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., Фомин В.В. Ятрогенные поражения легких. *Consilium medicum*. 2004; 06: 10.
7. Косарев В.В., Бабанов С.А. Профессиональные заболевания медицинских работников. Самара. «Офорт». 2009; 232.

8. Косарев В.В., Бабанов С.А., Вербовой А.Ф. Справочник клинического фармаколога. Ростов-на Дону. «Феникс». 2011; 456.

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.

11. Тареев Е. М., Виноградова О. М., Семенкова Е. Н., Соловьева А. П. Большая лекарственная болезнь. Тер. арх. 1975; 4: 5–14.

12. Хмелевская 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., Бакалов С.А., Сердюк С.Е., Свириденко Н.Ю., Платонова Н.М., Молашенко Н.В. 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): 143–164.

15. Ernawati D.K., Stafford L., Hughes J.D. Amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Br J Clin Pharmacol*. 2008; 66 (1): 82–87.

16. Imokawa S., Colby T.V., Leslie K.O. et al. Methotrexate pneumonitis: review of the literature and histopathological findings in nine patients. *Eur Respir J*. 2000; 15: 373–381.

17. Kanji Z., Pharm D. Amiodarone-Induced Pulmonary Toxicity Pharmacotherapy. 1999; 9 (12): 1463–6.