

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ И ДРУГИЕ ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВ

С.А. Бабанов, профессор

Самарский государственный медицинский университет

E-mail: s.a.babanov@mail.ru

Описаны особенности клинической картины при поражениях легких лекарственными препаратами. Приведены возможности профилактики таких поражений.

Ключевые слова: медикаментозные поражения органов дыхания, аллергически зависимые поражения, неконтролируемое применение антибиотиков, профилактика.



Проблема осложнений, вызванных лекарственными средствами, известна с тех пор, как началось их массовое промышленное производство и использование. Так, в 1937 г. в США в результате применения сульфаниламида, растворенного в токсичном веществе диэтиленгликоле, погибли 107 больных. Подобная ситуация возникла через 60 лет на Гаити, где 109 детей получили отравления разной степени тяжести при приеме сиропа ацетаминофена, содержащего примеси диэтиленгликоля, и 88 из них 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. По данным эпидемиологических исследований, в США и Канаде побочные эффекты лекарственной терапии выходят на 5–6-е место в структуре смертности. Частота их развития достигает 17% у госпитализированных больных и 4–6% – у амбулаторных.

За последние 10 лет с фармацевтического рынка Европейского союза по причинам, связанным с недостаточной безопасностью, было отозвано 120 пре-

паратов, 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 члена-корреспондента РАМН В.К. Лепехина, в 2010 г. в Российской Федерации зафиксировано 9404 сообщения о неблагоприятных побочных реакциях лекарственных средств, их неэффективности, причем тяжелые осложнения получили 5 тыс. человек, 79 скончались. По расчетам экспертов ВОЗ, при населении страны в 140 млн человек число таких фактов должно составлять ежегодно не менее 40–60 тыс.

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. Медикаментозные поражения легких делятся на 4 группы:

- 1-я – обусловленные развитием альвеолярной гиповентиляции центрального происхождения; чаще они развиваются при введении морфия, опиатов, барбитуратов, антигистаминных средств, при оксигенотерапии;
- 2-я – связанные с нарушениями водно-электролитного и кислотно-щелочного равновесия и развивающиеся вследствие приема ингибиторов карбоангидразы, этакриновой кислоты;
- 3-я – вызванные увеличением энергетических затрат при применении аналептиков дыхания;
- 4-я – обусловленные ухудшением проходимости дыхательных путей; в основном эти осложнения возникают при использовании препаратов, повышающих бронхиальную секрецию.

Реакции на медикаменты со стороны респираторного тракта – бронхоспазм, эозинофильная инфильтрация легких, поражение легких при медикаментозной красной волчанке, внутриальвео-

Таблица 1

Лекарственные средства, поражающие органы дыхания

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)

Таблица 2

Аллергически-зависимые поражения органов дыхания

Лекарственные средства	Варианты поражения органов дыхания
Антибиотики (чаще – пенициллины), пиразолон	Аллергический ринит (риноконъюнктивит)
Антибиотики (чаще – пенициллины), синактен депо, ферментные лекарственные препараты (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, хромоглициевая 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)

лярный фибриноидный отек и фиброз, острый отек легких, медиастинальная лимфаденопатия. Из них чаще всего наблюдается бронхоспазм, причиной которого могут быть антибиотики, сульфаниламиды и другие препараты. Бронхоспастическое действие оказывают β-адреноблокаторы, холинотиметики, симпатолитики (табл. 1).

Клинические проявления бронхоспазма. 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 наблюдающегося в определенных условиях их взаимопотенцирующего действия. Нарушения дыхания могут наступать и из-за курареподобного действия некоторых медикаментов, вызывающих нервно-мышечный блок дыхательной мускулатуры.

Поражения верхних дыхательных путей. Основное проявление лекарственных поражений верхних дыхательных путей – аллергический ринит, проявляющийся гиперемией и отеком слизистой оболочки носа, зудом, ринореей. Причиной отека гортани, паралича ее мышц или кандидомикоза могут быть андрогены и анаболические стероиды (табл. 2).

Так называемый **лекарственный легочный туберкулез** развивается после длительного применения глюкокортикоидов, цитостатиков и антилимфоцитарной сыворотки (например, для защиты пересаженных органов после трансплантации) из-за возникающей иммуносупрессии и снижения резистентности к микобактериям.

Неконтролируемое применение антибиотиков может привести также к повышению восприимчивости организма к *инфекционным, вирусным и грибковым заболеваниям* легких, обуслов-

ленным эндогенной или экзогенной суперинфекцией, увеличению вероятности смешанной инфекции. Особенно неблагоприятно в этом отношении сочетание кортикостероидных и цитостатических препаратов с антибиотиками (в первую очередь – с тетрациклином), способствующее развитию легочных микозов. Из последних большое значение имеют тяжелые кандидозы с распространенными висцеритами и клиникой сепсиса, лечение которых подчас представляет собой сложную задачу.

Клинически кандидоз проявляется поражением слизистых оболочек, кожи (так называемый поверхностный кандидоз) и внутренних органов (висцеральный кандидоз), в том числе дыхательных путей, пищеварительного тракта, мочевыделительной системы.

Кандидамикоз легких чаще протекает по типу интерстициальной пневмонии, причем принимает затяжное течение с частыми рецидивами, и не всегда 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.

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 сенсбилизации к 2–3 аллергенам (пенициллин, стрептомицин, кандидозный антиген) возможно развитие токсико-аллергического миокардита с характерными клинико-электрокардиографическими симптомами. Токсико-аллергический миокардит обычно характеризуется благоприятным течением с обратным развитием клинической картины.

У лиц, контактирующих с антибиотиками в условиях производства, могут наблюдаться аллергические заболевания органов дыхания, проявляющиеся ринитом, ринофаринголарингитом, риносинусопатиями, бронхиальной астмой, экзогенным аллергическим альвеолитом.

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. Наиболее часто при этом обнаруживают 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.

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

При поражениях легких, вызванных воздействием лекарственных средств, прежде всего важно установить причинно-следственную связь между применением препарата или профессиональным контактом с ним и поражением легких. Необходимо проведение аллергологических проб (при аллергическом генезе поражения легких).

Если клинические проявления болезни не связаны с инфекцией или анализ мокроты не выявил инфекционного агента, любой «подозрительный» лекарственный препарат должен быть отменен. Если у больного на снимке легких обнаружены интерстициальные инфильтраты, следует 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». Чтобы исключить влияние циркадного ритма на результаты, исследование должно проводиться утром, натощак, в условиях относительного покоя. При возможности, исходя из клинического статуса пациента, при фибробронхоскопии визуально оце-

нивают состояние трахеи и бронхиального дерева, при необходимости с целью дифференциальной диагностики лекарственных поражений легких берется биопсия (фрагмент слизистой) для гистологического анализа, поиска атипичных клеток.

Наряду со стандартным рентгенологическим исследованием выполняют компьютерную томографию (КТ) 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. Иногда используют также магнитно-резонансную томографию (в целях дифференциальной диагностики при подозрении на сосудистый генез патологических изменений в легких, изменения в средостении, наличие содержащих жидкость очаговых изменений – кисты различного генеза, опухоли плевры, плевриты неясного генеза). Возможно использование радионуклидных методов исследования. Так, показанием к применению скintiграфии с технецием – подозрение на тромбоэмболию легочной артерии (например, при развитии тромбоэмболии легочной артерии в случаях использования оральные контрацептивов).

Лечебные мероприятия сводятся к немедленному прекращению приема данного лекарственного препарата и назначению патогенетической и симптоматической терапии.

Профилактика

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

Принципы профилактики: исключение полипрагмазии; применение с осторожностью медикаментозных средств, которые присутствуют на фармацевтическом рынке менее 5 лет, так как еще мало известно, насколько они безопасны и как взаимодействуют с другими препаратами; своевременное распознавание у каждого больного характерных симптомов; исключение феномена «каскада назначений»; следует помнить, что лечение не может быть более опасным, чем сама болезнь; предпочти-

тельно однокомпонентные препараты, а не комбинированные, побочные эффекты которых значительно более выражены; нельзя использовать 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 рекомендуется 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 аллергенов (кофе, какао, шоколад, мед, орехи, цитрусы, ананасы, бананы, манго, куриные яйца, куриное мясо, рыба и морские продукты, консервированные, острые и пряные блюда, копчености, продукты, содержащие пищевые добавки, красители, эмульгаторы с высоким содержанием легкоусвояемых углеводов).

Рекомендуемая литература

Астахова А.В., Лепяхин В.К. Лекарства. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности. – М.: Эксмо, 2008. – 256 с.

Бабанов С.А., Косарева О.В., Осокин Д.О. Осложнения фармакотерапии. Гериатрическая фармакотерапия. – Самара: Волга-Бизнес, 2011. – 216 с.

Драник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – М.: Мед.-информ. агентство, 2003. – 392 с.

Интерстициальные болезни легких. Практическое руководство. Под ред. Н.А. Мухина. – М.: Литтерра, 2007.

Корнев Б.М., Попова Е.Н., Козловская Л.В. и др. Ятрогенные поражения легких // *Consilium medicum*. – 2004; 6 (10).

Косарев В.В., Бабанов С.А. Профессиональные заболевания медицинских работников. – Самара: Офорт, 2009. – 232 с.

Косарев В.В., Бабанов С.А., Вербовой А.Ф. Справочник клинического фармаколога. – Ростов-на Дону: Феникс, 2011. – 456 с.

Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. – СПб.: Невский диалект, 2002.

Пухлик Б.М., Викторов А.П., Зайков С.В. Лекарственная аллергия и побочные эффекты лекарственных средств в аллергологии. – Львів: Медицина світу, 2008. – 107 с.

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.

DRUG-INDUCED LUNG INJURIES

Prof. S.A. Babanov

Samara State medical University

Describes the features of the clinical picture in the lungs drugs. Given the possibility of their prevention.

Key words: medication, the respiratory system, the lesions, prevention.