

ПНЕВМОТОКСИЧНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

**С.С. Постников, д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии,
А.Н. Грацианская, доцент кафедры клинической фармакологии
ГБУ ВПО «Российский национальный исследовательский университет им. Пирогова»
Минздрава РФ**
**М.Н. Костылева, ассистент кафедры клинической фармакологии
ГБУ ВПО «Российский национальный исследовательский университет им. Пирогова»
Минздрава РФ, клинический фармаколог ФГБУ «Российская детская клиническая
больница» Минздрава РФ**

Ключевые слова: пневмотоксичность, патология легких, цитостатики, факторы риска пневмотоксичности, варианты ЛПЛ, механизмы развития ЛПЛ, диагностика ЛПЛ, лечение ЛПЛ, профилактика ЛПЛ

Keywords: pneumotoxicity, pathology of lungs, cytostatics, risk factors of pneumotoxicity, LPL options, mechanisms of development of LPL, LPL diagnostics, LPL treatment, LPL prevention

В начале 50-х годов XX века Е.М. Тареев выделил новый тип ятрогении – лекарственную болезнь. Хорошо известны и изучены нефро- и ототоксичность аминогликозидов (АМГ), кардиотоксичность антрациклинов, гастротоксичность нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), гепатотоксичность антиконвульсантов (АК). Особое место среди болезней органов дыхания занимают лекарственные поражения легких (ЛПЛ).

На долю поражений легких как побочного действия (ПД) лекарственных средств (ЛС) приходится, например, в США до 10% всех ятрогенных осложнений [1], хотя истинная частота, скорее всего, выше по следующим причинам: 1) недосообщения («знаю, но молчу»); 2) возникшее поражение легких не совпадает с химической и фармакологической характеристикой препарата; 3) ЛПЛ напоминает «традиционные» болезни легких; 4) нераспознавание или неверное толкование, в том числе вследствие недооценки лекарственной патологии вообще; 5) многие потенциально пневмотоксичные ЛС применяются в составе полихимиотерапии в комби-

нации с R-терапией, вносящих свой «вклад» в развитие поражений легких; 6) отсутствие специфических маркеров ЛПЛ. Кроме того, потенциально пневмотоксичные ЛС часто применяются врачами, которые не являются пульмонологами и поэтому могут не распознать ЛПЛ [2]. Число ЛС, обладающих пневмотоксичностью, к 2008 году достигало 350 самых разных групп, тогда как в 1972 году их было всего 19 [3]. Легко предположить, что количество пневмотоксичных ЛС будет и дальше увеличиваться.

Лекарственная патология легких – это разнородная группа клинико-морфологических вариантов поражения их паренхимы,

Таблица

Лекарственная патология легких

Варианты ЛПЛ	Лекарства
1. Бронхоспазм и бронхиальная астма	Бета-адреноблокаторы, НПВП, ацетаминофен и др. (всего 64 ЛС, но с доказанной частотой – 9)
2. Облитерирующий бронхиолит	Купренил, сульфасалазин, месалазин, инфликсимаб
3. Аллергический и фиброзирующий альвеолит	Блеомицин, метотрексат, азатиоприн, сиролимус, мелфалан, антилимфоцитарный гормон, препараты нитромочевины
4. Пневмонит: а) самостоятельный (гиперсенситивный, десквамативный, интерстициальный, зоинофильный); б) в составе волчаночного синдрома (у медленных метаболизаторов)	Статины, препараты золота, циклоспорин, метотрексат, азатиоприн, интерферон-альфа, инфликсимаб, нитрофураны, антидепрессанты, НПВП, каптоприл, сульфасалазин, мидекамицин, амиодарон, миноциклин Гидралазин, изониазид, дифенин, сульфонамиды
5. Фосфолипидоз (амиодароновое легкое)	Амиодарон
6. Нарушение иннервации легких: а) центральная блокада; б) периферическая блокада нейромышечных синапсов	Наркотические анальгетики, седативные средства, транквилизаторы АМГ, некоторые полимиксины, курареподобные вещества
7. Повреждение сосудов легких: а) веноокклюзионная болезнь (ТЭЛА); б) легочный васкулит; в) легочная гипертензия; г) капиллярит-легочное кровотечение; д) некардиогенный отек легких	Противозачаточные средства, цитостатики Нитрофураны, сульфонамиды, гидралазин Анорексигенные и антимигренозные средства Купренил, кокаин, антикоагулянты, нитрофурантоин Морфий, интерлейкин-2, аспирин, в/в тербуталин
8. Поражение плевры: а) фиброз плевры; б) выпот в плевральную полость; в) гемоторакс (медиастинальная гематома); г) пневмоторакс	Пропранолол, алколоиды спорыньи, наркотики, диуретики, бета-2-агонисты, цитозинарабинозид Амиодарон, блеомицин, бромкриптин, бусульфан, интерлейкин-2, метотрексат Антикоагулянты Полихимиотерапия
9. Стероидная респираторная миопатия	Глюкокортикостероиды

интерстициального пространства, сосудов, плевры, дыхательной мускулатуры и бронхов, причиной которых стало лекарство (табл.).

Как можно видеть из таблицы, в ряде случаев нет строгой привязки ЛС к определенному типу ЛПЛ: одно и то же ЛС может вызывать различные формы пневмотоксичности, как в случае с НПВП: отек легкого, бронхоспазм и бронхиальную астму, гиперсенситивный пневмонит. И наоборот, один и тот же вариант ЛПЛ может быть вызван различными пре-

паратами: применение в/в тербуталина, опиатов, аспирина может сопровождаться острым некардиогенным отеком легкого.

Факторы риска. Главным и общим условием развития ЛПЛ является способность к накоплению потенциально пневмотоксичных ЛС в легочной ткани. В свою очередь эта фармакокинетическая особенность лекарств опосредуется несколькими обстоятельствами: может быть связана с дозой – кумулятивной

>400 мг для блеомицина или поддерживающей >400 мг для амиодарона; мужским полом при лечении солями золота; длительностью лечения – амиодарон, метотрексат; возрастом: >70 лет для блеомицина и нитрофурантоина или <7 лет для кармустина [2].

Фоновые заболевания легких усиливают вероятность пневмотоксичности, однако риск пневмофиброза, вызванного, например, блеомицином или нитрофурантоином, может возрасти при нефропатиях, так как при этом увеличивается время элиминации препарата или (для нитрофурантоина) при комбинации с подкисляющим мочу препаратами: активная реабсорбция в этих условиях – угроза кумуляции препарата (по этой же причине метотрексат противопоказан при болезнях печени).

Генетические факторы пневмотоксичности. Считается, что межиндивидуальные колебания в экспрессии легочных энзимов цитохрома P450 (2C19 и 2D6) со снижением их активности и обуславливает пневмотоксичность препаратов, метаболизирующихся этими ферментами – кодеин, омепразол, трициклические антидепрессанты, диазепам, бета-АБ [4, 5]. При этом известно, что мутантный аллель 2C19-2C19*2 (неактивный фермент) чаще всего встречается у азиатов (29–32%) и эфиопов (14–15%), а также у лиц индоевропейской и негроидной рас. Обсуждается вопрос о роли генетического полиморфизма УТРА (инозин трифосфат пирофосфатазы) и ТРМТ (тиопурин метилтрансферазы) в происхождении побочного действия при лечении азатиоприном [6, 7].

Курение, в том числе пассивное, увеличивает восприимчивость дыхательных путей к воздействию пневмотоксических агентов, в частности через изменение структуры альфа-1-антитрипсина дериватами табачного дыма, в результате чего альфа-1-антитрипсин теряет способность ингибировать нейтрофильную эластазу.

Риск пневмотоксичности **рентгенотерапии** обусловлен синергидным образованием реактивных форм кислорода, а риск **высоких концентраций кислорода** аналогичен облучению и объясняется генерированием его реактивных метаболитов, которые преодолевают антиоксидантную защиту легких.

Комбинация различных методов лечения – полихимиотерапия плюс облучение грудной клетки – резко увеличивают риск пневмотоксичности.

Механизмы пневмотоксичности

Большинство реакций носит дозозависимый характер, развиваясь по механизму гиперчувствительности с активацией воспалительных и иммунных клеток: экссудативный плеврит, гиперчувствительный пневмонит, интерстициальный пневмонит, поражение сосудов легких. При этом могут отмечаться также системные проявления – поражение кожи, суставов, почек, лихорадка, эозинофилия [8].

Второй по частоте механизм пневмотоксичности – прямое дозозависимое повреждение клеток эндотелия (эпителия) и альвеолярно-капиллярной мембраны цитостатическими препаратами (блеомицин, бусульфид, метотрексат) или, как в случае с азатиоприном, его метаболитом (6-меркаптопурин) с развитием интерстициального пневмонита, рестриктивной болезни легких, синдрома Гудпасчера. Вместе с тем применительно к азатиоприну допускается и клеточно-опосредованный (IV тип аллергической реакции) механизм повреждения легкого – геморрагический альвеолит [9–12].

В патогенезе легочной ятрогении особое место отводится свободнорадикальному поражению из-за высокого кислородного потенциала легких. Блеомицин и нитрофурантоин известны как мощные оксидативные агенты в присутствии Fe и O₂. Свободные радикалы напрямую с преодолением антиоксидантной защиты или опосредованно через привлечение провоспалительных цитокинов участвуют

в повреждении легочных структур и прогрессировании пневмосклероза.

Кроме того, под воздействием некоторых препаратов и их метаболитов (блокаторы кальциевых каналов, цитостатики, амиодарон, наркотические анальгетики, бета-лактамы) в легких нарушается секреторная функция эпителия и альвеолярных макрофагов, ингибируется лизосомальная фосфолипаза, что приводит к морфологическим изменениям по типу фосфолипидоза. Разрушение макрофагов, нагруженных фосфолипидами, вызывает воспаление в легком и фиброз [1].

Лекарственная астма или бронхоспазм могут быть вызваны несколькими механизмами [13]:

1) прямое раздражение дыхательных путей – ирритативный эффект (ацетилцистеин, тобрамицин, кромоны);

2) IgE-опосредованная реакция при анафилаксии (бромелин);

3) преципитация IgG-антител (метилдопа, карбамазепин);

4) дегрануляция тучных клеток при анафилактических реакциях (йодсодержащие вещества, меперидин);

5) как результат фармакологического эффекта (неселективные бета-АБ, аспирин и другие НПВП).

Известно, что плотность бета-2-адренорецепторов в легком и бронхах в 4 раза выше, чем плотность бета-1-адренорецепторов (бета-1-АР). Бета-адреноблокаторы (БАБ) конкурентно ингибируют бета-адренорецепторы, в результате чего происходит повышение парасимпатического тонуса с развитием бронхоспазма. Необходимо отметить, что БАБ могут вызывать бронхоспазм даже при закапывании в глаза: дренируясь через слезо-носовой канал, они попадают в носовую полость, где абсорбируются, минуя тем самым первичный метаболизм в печени. В результате концентрация в сыворотке, например, тимолола после закапывания 2 капель его 0,5% раствора почти такая же, как и при приеме через рот 10 мг препарата.

Считается, что НПВП, блокируя циклооксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты, направляет его по лейкотриеновому пути. Цистеиновые лейкотриены (CYS-LT), являясь первичными медиаторами аспириновой астмы (АА), оказывают провоспалительный эффект за счет увеличения хемотаксиса эозинофилов, повышения сосудистой проницаемости и секреции слизистых желез, что и вызывает бронхоспастический эффект. Кроме того, в результате блокады циклооксигеназной системы снижается продукция противовоспалительного ПГЕ₂, ингаляции которого защищают больных от аспирин-индуцированного бронхоспазма.

Диагностика лекарственного поражения легких строится с учетом следующих факторов:

- Установленная пневмотоксичность данного препарата, его доза, продолжительность применения.

- Фоновые заболевания, прежде всего легких, но также печени и почек.

- Подтвержденное повреждение легких: R-графия, КТ (в том числе высокого разрешения), исследование функции внешнего дыхания (ФВД), бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ), биопсия легкого).

- Эмпирическое безуспешное лечение противовирусными и антибактериальными препаратами.

- Отрицательные прокальцитонин (ПКТ) и С-реактивный белок (СРБ).

- Постепенное улучшение состояния после отмены подозреваемого препарата.

- Рецидив клинических проявлений после повторного назначения этого же препарата.

Однако диагностика ЛПЛ часто наталкивается на ряд объективных препятствий:

- многие больные, принимающие потенциально пневмотоксичные ЛС, склонны к инфекциям с той же симптоматикой, что и при лекарственной пневмотоксичности;

- отсутствие специфических маркеров ЛПЛ;

- вариабельность в сроках начала ЛПЛ;

- многообразии проявлений ЛПЛ;
- потенциально пневмотоксичные ЛС применяются врачами, которые не являются специалистами в области болезней легких;
- ЛПЛ не включена в классификацию болезней органов дыхания.

Вот почему важно, чтобы диагностика ЛПЛ проходила с участием пульмонолога и специалиста по лекарственным болезням – клинического фармаколога.

Ранний диагноз ЛПЛ зависит в основном от пристальности наблюдения за больным, поэтому существенно важно для клиницистов держать в сознании саму возможность пневмотоксичности ЛС для того, чтобы вовремя распознать ее и прекратить использование подозреваемого препарата во избежание худших последствий.

Наиболее частой формой ЛПЛ у детей является поражение легочного интерстиция и альвеол с пневмофиброзом или без него. Список препаратов, способных вызвать такого рода повреждения, включает пока 47 ЛС самых разных классов, однако с доказанной частотой – только 16 [2].

Описанные повреждения легких могут быть обусловлены нецитотоксическими (аллергическими) и цитотоксическими реакциями.

В первом случае развивается аллергический альвеолит (гиперчувствительный пневмонит), интерстициальный пневмонит, во втором – токсический (фиброзирующий) альвеолит (иногда геморрагический). Изменения носят обычно острый (подострый) характер и чаще обратимы, хотя, по данным S. Slavenburg et al. (2009) [14], смертность от пневмонита может достигать 7% и связана исключительно с пэгинтерфероном альфа-2а. В отдельных случаях аллергические реакции могут приводить к развитию хронического иммунного воспаления (хронический интерстициальный пневмонит) и фиброза интерстициальной ткани [8, 15].

В острых случаях заболевание проявляет себя лихорадкой, одышкой, непродуктивным кашлем при частом сочетании с эозинофилией в общем анализе крови. На R-грамме

грудной клетки: интерстициальные или интерстициально-альвеолярные инфильтраты; на КТ – симптом «матового стекла»; ФВД: изменения рестриктивного характера со снижением диффузной способности легких; БАЛ: 40–80% лимфоцитов (все CD3), эозинофилы, нейтрофилы, соотношение CD4:CD8<1; могут быть выявлены антитела к подозреваемому препарату. Биопсия легкого: картина интерстициального пневмонита – воспалительный процесс в стенке альвеол и интерстиции.

Время начала заболевания варьирует в зависимости от причинного агента, применялось ли это ЛС раньше и фонового состояния легких. Первые симптомы могут проявиться уже после первой дозы препарата, такого как блеомицин или нитрофурантоин, или после 3 введений пэгинтерферона альфа-2а. Но в отдельных сообщениях говорится, что у детей, получавших кармустин, это может растянуться на 15 лет. Пневмотоксичность, обусловленная алкилирующими препаратами (бусульфан, хлорамбуцил), обычно развивается в сроки от 3 до 5 лет, хотя известны случаи ее проявления и через 6 месяцев. Нитрофурантоиновый пневмофиброз в 90% случаев возникает остро в пределах 1 месяца от начала терапии, но может формироваться постепенно в сроки от 2 месяцев до 5 лет. Амидароновый пневмосклероз развивается подостро в течение 2 месяцев от начала терапии в дозе более 400 мг/сутки, а у больных, принимающих более низкие (поддерживающие) дозы, он выявляется в пределах 1,5–2 лет [13, 16].

Частота лекарственного пневмофиброза выше у мужчин, а смертность – у женщин. Медиана периода выживаемости больных с любой формой пневмофиброза – 3–5 лет, а причиной смерти в 80% случаев является дыхательная недостаточность. Уровень смертности от пневмофиброза выше при использовании цитостатиков.

Ведение больных с лекарственным поражением легких

Основной мерой, естественно, является прекращение приема подозреваемого препарата.

Терапия системными глюкокортикостероидами (с вариабельной стартовой дозой) считается стандартом лечения, хотя ее эффективность, скорее всего, будет более высокой при аллергическом генезе пневмотоксичности. При остро развившемся пульмоните эффект может быть получен от ингаляционных глюкокортикостероидов (флютиказон, будесонид). Лечение проводится до улучшения клинических и рентгенологических показателей, а снижение дозы должно быть постепенным и осторожным.

Однако легочная нестабильность может сохраняться и после разрешения симптоматики, отсюда необходимость тщательного мониторинга ФВД после окончания лечения глюкокортикостероидами. Это тем более важно потому, что у больных с пневмофиброзом, вызванном цитостатиками, могут наблюдаться повторные эпизоды пневмоторакса вследствие плохой растяжимости фибротического легкого.

В качестве препарата второго ряда (после преднизолона) некоторыми авторами называется циклофосфамид [17].

Профилактика лекарственных поражений легких

Во-первых, еще раз хочется подчеркнуть важность осознания клиницистами существования лекарственной патологии вообще и пневмотоксичности значительного количества ЛС в частности.

Во-вторых, предупреждение ЛПЛ требует тщательного отбора потенциально пневмотоксичных лекарств (минимальная доза, избегание комбинаций ЛС, способных увеличить риск), пристального наблюдения за больными (одышка, непродуктивный кашель), принимающими причинно-значимые препараты, и проведения R-графии легких и КТ высокого разрешения каждые 3–6 месяцев при использовании высоких доз таких ЛС, как цитостатики и амиодарон. Предлагается профилактическое приме-

нение бисептола и ингаляционных глюкокортикостероидов у больных, находящихся на лечении кармустином.

В-третьих, осведомленность больных должна быть в фокусе внимания врача в той части, которая касается благоприятных и отрицательных сторон лечения. Больные должны быть предупреждены о факторах риска и о начальных симптомах пневмотоксичности в виде непродуктивного кашля и одышки, с тем чтобы сразу могли информировать об этом врача, поскольку отсрочка в диагнозе ухудшает прогноз [2].

Резюме

Лекарственные поражения легких (ЛПЛ) – разнородная группа клинико-морфологических вариантов повреждения бронхолегочной системы, причиной которых стало лекарственное средство (ЛС). Около 10% всех ятрогений связано с поражением легких, а число препаратов, способных вызвать ЛПЛ, перевалило за 500. Главным условием развития ЛПЛ является способность потенциально пневмотоксичных лекарств накапливаться в легочной ткани. Выделяется 9 типов ЛПЛ с различными механизмами повреждения, а наиболее частым вариантом у детей является повреждение интерстиция и альвеол. Диагностика ЛПЛ затруднительна в силу, прежде всего, недооценки врачами лекарственной патологии вообще и сходства симптоматики ЛПЛ с заболеваниями вирусно-бактериальной природы. Наиболее убедительным аргументом в пользу ЛПЛ является обратное развитие симптоматики после отмены подозреваемого препарата и ее возобновление после повторного назначения этого препарата. Стандартом лечения считается назначение глюкокортикостероидов – как системных, так и топических. Профилактика ЛПЛ предполагает выбор наименее пневмотоксичных препаратов в минимальных терапевтических дозах с тщательным отслеживанием легочной симптоматики (одышка, непродуктивный кашель). При

подозрении на ЛПЛ необходимо привлечение к диагностике пульмонолога и клинического фармаколога. 

Список литературы:

1. Попова Е.Н., Козловская Л.В., Фомин В.В., Корнев Б.М. Идиопатический фиброзирующий альвеолит и хронические идиопатические интерстициальные пневмонии: современные аспекты диагностики и лечения. *Consilium Medicum*, т. 7, № 4/2005; <http://www.consilium-medicum.com>

2. Kumar S., Mehra S. How drugs affect the lungs. *The Internet Journal of Pulmonary Medicine*, 2008, vol. 9, № 2; <http://www.ispub.com>

3. Trewet C.B. Interstitial lung diseases / Pulmonary fibrosis, in: *Drug-Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management*, 2nd Edition, edited by James E. Tisdale, PharmD, and Douglas A Miller, PharmD. Published by the American Society of Health-System Pharmacists, Bethesda, MD, 2010, chapter 21, p. 359–377.

4. Майорова О.А. Фармакогенетика: индивидуальные особенности метаболизма лекарственных веществ // *Качественная клиническая практика*, 2002, № 4, с. 2–10.

5. Мирошниченко И.И., Птицына С.Н. Генетический полиморфизм и фармакокинетика лекарственных средств // *Прил. к жур. «Качественная клиническая практика» – «Клиническая фармакокинетика»*, 2005, № 2 (3), с. 35–39.

6. van Dieren J.M., van Vuuren A.J., Kusters J.G., Nieuwenhuis E.E., Kuipers E.J., van der Woude C.J. ITPA genotyping is not predictive for the development of side effects in AZA treated inflammatory bowel disease patients. *Gut.*, 2005, Nov; 54 (11): 1664.

7. Duley J.A., Marinaki A.M., Arenas M., Florin T.H.J. Do ITPA and TPMT genotypes predict the development of side effects to AZA? *Gut.*, 2006 July; 55 (7): 1048.

8. Корнев Б.М., Салов Ю.А., Клинические варианты лекарственных поражений легких. *Клиническая фармакология*, 1993, № 1, с. 51–54.

9. Weisenburger D.D. Interstitial pneumonitis associated with azathioprine therapy. *Am. J. Clin. Pathol.*, 1978, Feb; 69 (2): 181–185.

10. Refabert L., P.Sinnassamy, Lero B. et al. Azathioprine-induced pulmonary haemorrhage in a child after renal transplantation. *Pediatric Nephrology*, vol. 9, issue 4, 1995, p. 470–473.

11. Israel-Biet D., Cadranel J. Physiopathologic mechanisms of drug-induced lung diseases in man. *Rev. Mal. Respir.*, 1996; 13 (2): 127–32.

12. Fauroux B., Clement A, Tournier G. Pulmonary toxicity of drugs and thoracic irradiation in children. *Rev. Mal. Respir.*, 1996, Jul; 13 (3): 235–42.

13. Leader W.G., Mohundro B.L. Asthma and bronchospasm, in: *Drug-Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management*, 2nd Edition, edited by James E. Tisdale, PharmD, and Douglas A Miller, PharmD. Published by the American Society of Health-System Pharmacists, Bethesda, MD, 2010, chapter 22, p. 378–97.

14. Slavenburg S., Heijdra Y.F., Drenth J.P. Pneumonitis as a consequence of (peg)interferon-ribavirin combination therapy for hepatitis C: a review of the literature. *Dig. Dis. Sci.*, 2010, Mar; 55 (3): 579–85. Epub. 2009, Apr 28.

15. Fauroux B., Meyer-Milsztain A, Boccon-Gibod L., Leverger G., Clement A, Biour M., Tournier G. Cytotoxic drug-induced pulmonary disease in infants and children. *Pediatr. Pulmonol.*, 1994, Dec; 18 (6): 347–55.

16. Satoshi S. Ando, Koji K. Kawai, Ken K. Kuriyagawa, Noritoshi N. Sekido, Naoto N. Miyanaga, Toru T. Shimazui, Hideyuki H. Akaza. Extremely acute exacerbation of interstitial pneumonia after interferon-alpha treatment for metastatic renal cell carcinoma. *Int. J. Clin. Oncol.*, 14 (2): 171–3 (2009).

17. Ananthkrishnan AN., Attila T., Otterson M.F. et al. Severe pulmonary toxicity after azathioprine/6-mercaptopurine initiation for the treatment of inflammatory bowel disease. *J. Clin. Gastroenterol.*, Aug, 2007; 41: 682–8.