


ГОО ВПО «ДОННМУ ИМЕНИ М.ГОРЬКОГО»
кафедра терапии им. проф. А.И. Дядыка ФИПО



Поражение легких при лечении кардиоваскулярными препаратами



зав. кафедрой, доц. Тарадин Г.Г.,

асс. Калуга А.А.

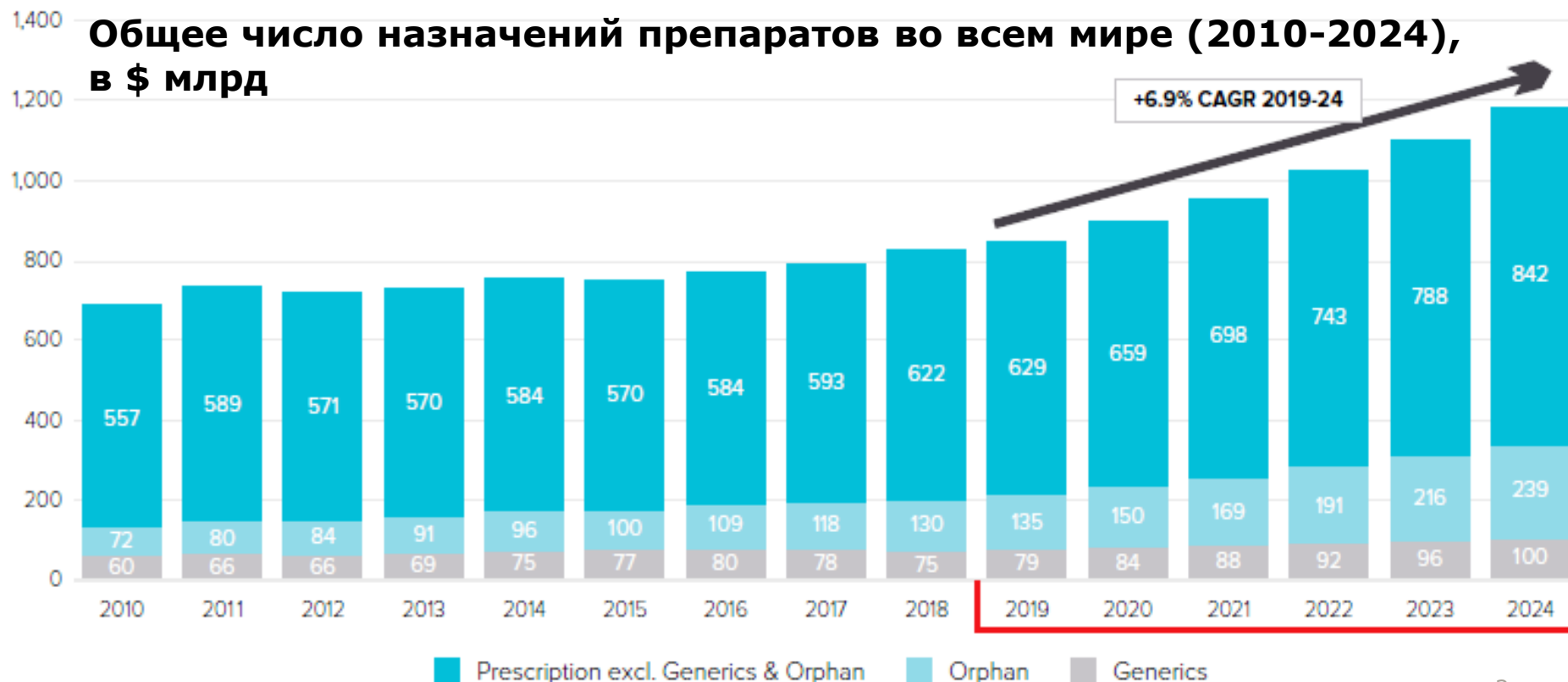


Донецк 2021

Тенденция уровней продаж лекарственных препаратов в мире

Worldwide Total Prescription Drug Sales (2010-2024)

Source: EvaluatePharma, May 2019



На увеличение рынка лекарственных препаратов и количества назначений, главным образом, влияют рост числа самих сердечно-сосудистых заболеваний, Более того, увеличение числа людей с избыточной массой тела, сахарным диабетом, преклонного возраста определяют востребованность в более частом назначении соответствующей терапии. Следует учитывать устойчивые тенденции разработки и внедрения в клиническую практику новых препаратов (антикоагулянтов, антитромбоцитарных препаратов, гиполипидемических средств), используемых, главным образом, в профилактике сердечно-сосудистых событий.

По прогнозам экспертов, глобальный рынок кардиоваскулярных препаратов достигнет в 2022 г. \$86,7, а к 2024 г. — около \$90 млрд с совокупным темпом годового прироста > 1% с 2018 по 2024 г.

Расчётные объемы продаж кардиоваскулярных препаратов



Агонисты аденозиновых рецепторов	Вазодилататоры
Диуретики <ul style="list-style-type: none"> • Ингибиторы карбоангидразы • Петлевые • Тиазидовые • Тиазидоподобные • Антагонисты МКР 	Антиаритмические препараты <ul style="list-style-type: none"> • Блокаторы быстрых натриевых каналов (IA, IB, IC группы) • β-адреноблокаторы • Замедляющие время реполяризации (III группа) • Антагонисты кальция
α 1-, α 2-адреномиметики	Тромболитики (или фибринолитики)
α 1-, α 2-адреноблокаторы	Антитромбоцитарные средства
Блокаторы AP-II	Нитраты
Ингибиторы АПФ Гиполипидемические средства	Натрийуретические пептиды (несиритид, сакубитрил)
Агонисты β -адренорецепторов	Сердечные гликозиды
Блокаторы β -адренорецепторов	Инотропные препараты (не гликозиды)
Блокаторы кальциевых каналов (группы фенилалкиламина, бензотиазепина и дигидропиридиновые производные)	Антикоагулянты (прямые: НФГ, НМГ; антагонисты витам. К, новые (оральные) антикоагулянты)
Симпатолитики центр. действия	Аналоги вазопрессина

Основные группы кардиоваскулярных препаратов

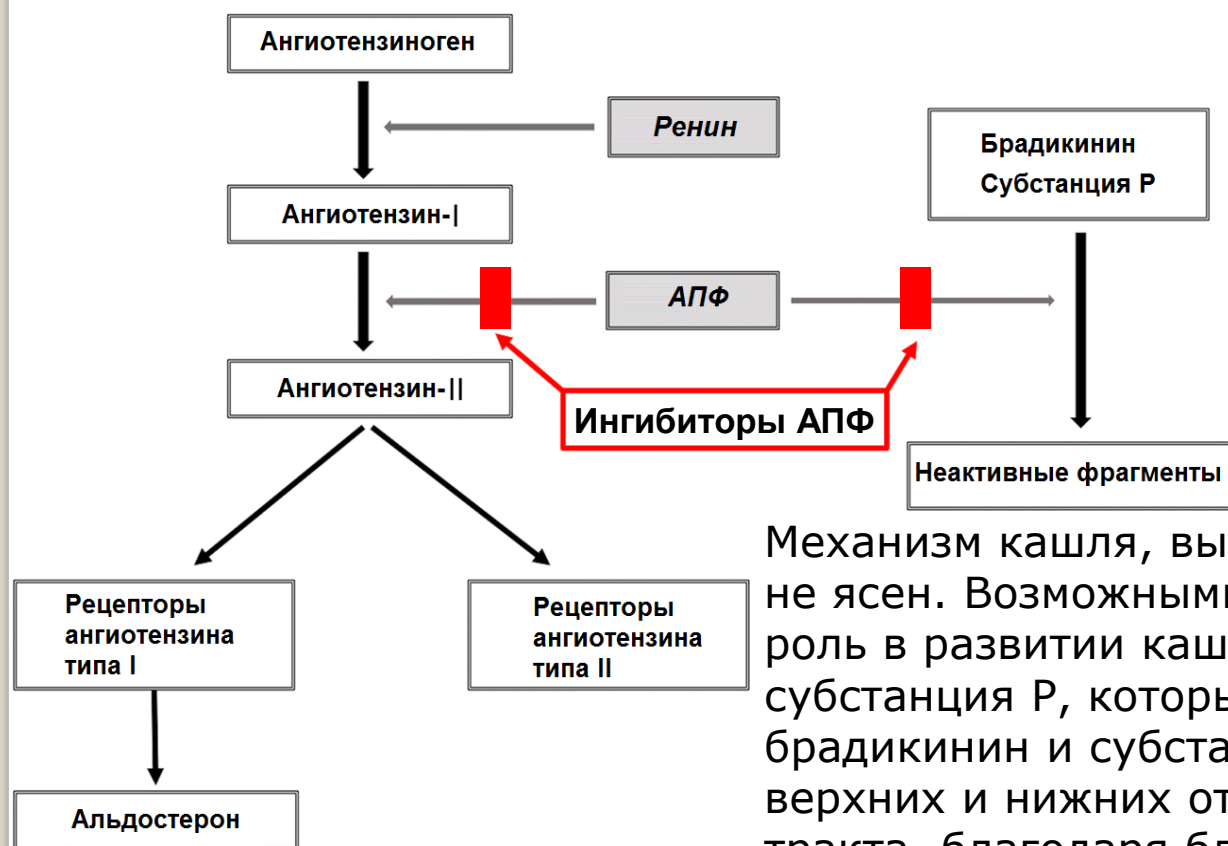
- Поражения лёгких вследствие побочных эффектов фармакологических препаратов (включая сердечно-сосудистые) могут манифестировать довольно многообразно и их развитие связывают с применением более 300 препаратов.
- Точный и (важно!) своевременный диагноз лекарственно-индуцированного поражения легких, требующий немедленной отмены препарата, зачастую ассоциируется с резким улучшением клинического состояния и нередко спасением жизни больного.
- **Практически все группы т.н. кардиоваскулярных препаратов в той или иной степени и по частоте встречаемости, могут вызывать поражение легких.**

• Кашель	
• Бронхоспазм	
• Интерстициальное поражение легких	Острый интерстициальный пневмонит; легочный фиброз; эозинофильное поражение легких; облитерирующий бронхиолит с организующей пневмонией; гиперчувствительный пневмонит
• Некардиогенный отёк лёгких	
• Легочное альвеолярное кровотечение	
• Лекарственно-индуцированная волчанка	
• Тромбоэмболические осложнения	Прокаинамид, фенитоин
• Легочная гипертензия	Протамин, гидралазин, β-блокаторы
• Прикорневая и медиастинальная лимфаденопатия	Фенитоин
• Боль в грудной клетке	Аденозин, метилдопа, правастатин, симвастатин
• Поражения плевры (плеврит, плевральный фиброз)	Амиодарон, прокаинамид, статины

Проявления легочной токсичности при лечении кардиоваскулярными препаратами

1. Кашель

ИАПФ широко используются для лечения АГ и СН; и могут вызывать персистирующий сухой кашель, обусловленный высвобождением брадикинина, у прим. 10-20% больных. Кашель может беспокоить спустя несколько дней после начала терапии, но обычно появляется после 1-2 мес. Полная ремиссия наблюдается в течение нескольких дней-недель после прекращения приёма препарата.



Механизм кашля, вызванного ИАПФ, до конца не ясен. Возможными медиаторами, играющими роль в развитии кашля, являются брадикинин и субстанция Р, которые разрушаются АПФ. Т.о., брадикинин и субстанция Р накапливаются в верхних и нижних отделах респираторного тракта, благодаря блокаде этого фермента ИАПФ, вызывая сухой кашель.

2. Бронхоспазм

Наиболее часто вызывают бронхоспазм аспирин, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и β -адреноблокаторы (β -АБ). Считается, что термин «ухудшение» более точный, чем «провокация» в отношении лекарственно-индуцированного бронхоспазма, т.к. в большинстве случаев приступ, вызванный препаратами, является не первым эпизодом бронхоспазма, а обострением ранее существовавшей бронхиальной астмы (БА) или ХОБЛ. Лишь крайне редко вышеотмеченные препараты индуцируют первый пароксизм бронхоспазма. Аспирин может вызывать его у 0,3% здоровых людей по сравнению с 4-20% больных с анамнезом хронической БА или ХОБЛ.

Кардиоваскулярные препараты, способные вызвать бронхоспазм

Антиаритмические:

1. Аденозин
2. Амiodарон
3. Лидокаин
4. Пропафенон

β -адреноблокаторы

Ингибиторы АПФ

Блокаторы рецепторов ангиотензина-II

1. Лозартан

Антитромбоцитарные:

1. Аспирин
2. Клопидогрель

Тромболитики

Урокиназа; стрептокиназа

3. Некардиогенный отёк легких (НКОЛ)

НКОЛ может развиваться после приёма самых различных препаратов. Кардиоваскулярные средства, при которых наблюдается НКОЛ, представлены в табл. Этот тип отёка возникает вследствие повышенной проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны и наступает в первые часы-дни после начала лечения и приводит к острой дыхательной недостаточности с выраженной одышкой, продукцией пенистой мокроты. Рентгенография ОГК позволяет выявить мозаичную картину альвеолярных инфильтратов, сравнимых с таковыми при кардиогенном отёке легких, но при этом кардиоторакальный индекс нормальный и, как правило, нет плеврального выпота. Прогноз в общем благоприятный при адекватной поддерживающей терапии и прекращении приёма препарата, индуцирующего НКОЛ.



Препараты, вызывающие НКОЛ

Аспирин

Антагонисты кальция (дилтиазем (см. рис.); нифедипин, амлодипин, нисолдипин)

Лидокаин

Гидрохлортиазид; Ацетазоламид (Диакарб)

Морфин

Адреналин, мезатон

Пропранолол

4. Диффузное альвеолярное кровотечение

Независимо от режима введения (per os, в/в и т.д.) антикоагулянтные и фибринолитические средства могут вызвать альвеолярное кровотечение. Кроме антикоагулянтных препаратов и фибринолитиков, применение других кардиоваскулярных средств может осложняться легочным кровотечением (табл.). Наиболее часто альвеолярное кровотечение проявляется одышкой, кровохарканием и гипоксемией. При рентгенографии и КТ ОГК обнаруживаются очаговые или сливные зоны затемнения легочной ткани. Важно отметить: кровохаркание не всегда наблюдается при диффузном альвеолярном кровотечении (у около 30% больных), что может привести к неточной и запоздалой диагностике.

Кардиоваскулярные препараты и лёгочное кровотечение

Антиаритмические препараты	Амиодарон (даже в малых дозах!) фенитоин, хинидин
Антикоагулянты	Варфарин; эдоксабан; апиксабан; ривароксабан
Антитромбоцитарные	Аспирин Клопидогрель
Тромболитики	Урокиназа; стрептокиназа

5. Интерстициальные поражения легких (ИПЛ)

А. Острая интерстициальная пневмония (ОИП) и легочный фиброз

ОИП проявляется нарастающей одышкой, лихорадкой и устойчивым сухим кашлем. Легочный фиброз представляет собой конечную стадию лекарственно-индуцированной легочной токсичности. Необратимые нарушения при легочном фиброзе встречаются относительно редко и, если развиваются, то вызванные в основном амиодароном (табл.). Развитие состояния связывают также с применением в основном β -АБ (лабеталола, пиндолола, ацебуталола и др.). Заболевание характеризуется постепенным началом: больные нередко спустя месяцы-годы после начала терапии отмечают слабость, нарастание одышки при физ. нагрузке, сухой кашель и чувство стеснения в грудной клетке.

При осмотре выслушиваются средне-, конечно-инспираторные хрипы, особенно в нижних отделах. При рентгенографии ОГК: двусторонние диффузные сетчатые и альвеолярные инфильтраты.

Кардиоваскулярные препараты, вызывающие ОИП

Диуретики:	гидрохлортиазид	β-адреноблокаторы:	атенолол
Антиаритм. препараты:			карведилол
	дизопирамид		надолол
	прокаинамид амиодарон	Блокаторы рецепторов ангиотенз. II	валсартан
	фенитоин	Вазодилататоры:	гидралазин
Ингибиторы АПФ:	каптоприл	Гиполипидемич. средства:	симвастатин

5. Интерстициальное поражение легких (ИПЛ)

В. Эозинофильное поражение легких (ЭПЛ), вызванное лекарственными препаратами

Сердечно-сосудистые препараты ответственны в ряде случаев за развитие эозинофильных легочных инфильтратов. Чаще всего, в дебюте заболевания больные асимптоматичны, но могут жаловаться на сухой кашель, одышку, свистящее дыхание, сыпь на коже, артралгии, слабость, повышение температуры тела. В ОАК часто выявляется повышенный уровень эозинофилов, которые доминирует и в результатах бронхоальвеолярного лаважа. Интервал между началом лечения и проявлениями ЭПЛ широко варьирует. Рентгенографическая картина характеризуется появлением феномена «матового стекла» и негативного изображения кардиогенного отёка легких. ЭПЛ, вызванное лекарственными препаратами, в целом имеют хороший прогноз и ремиссия симптомов наблюдается спустя несколько дней после прекращения препарата и начала терапии ГКС.

Кардиоваскулярные препараты, вызывающие ЭПЛ

Диуретики: гидрохлортиазид	β-адреноблокаторы: лабеталол
Антиаритм. препараты:	пропранолол
дизопирамид	Ингибиторы АПФ: каптоприл
фенитоин	периндоприл, фозиноприл
Антитромбоцитарные: аспирин	Гиполипидемич. средства: клофибрат

5. Интерстициальное поражение легких (ИПЛ)

С. Облитерирующий бронхиолит с организирующей пневмонией (ОБОП)

ОБОП является гистологическим диагнозом, характеризующийся формированием гранулематозной ткани в мелких бронхах и фиброзом альвеол. В таблице представлены основные кардиоваскулярные препараты, способные индуцировать ОБОП. Наиболее частыми презентирующими признаками являются одышка при физ. нагрузке, сухой кашель, лихорадка и боль в грудной клетке. При рентгенографии ОГК отмечаются двусторонние, асимметричные, мигрирующие зоны альвеолярного затемнения. Лечение заключается в прекращении приёма препарата, вызвавшего ОБОП, и назначении ГКС.

Кардиоваскулярные препараты, способные вызвать ОБОП

Антиаритмические: амиодарон	Гиполипидемические:
дронедарон, фенитоин	симвастатин
β—адреноблокаторы: соталол	правастатин, аторвастатин
бетаксалол, ацебуталол	Антикоагулянты: дабигатран
Вазодилататоры: гидралазин	Антитромбоцитарные: тиклопидин

6. Лекарственно-индуцированная красная волчанка (ЛИКВ)

У больных с ЛИКВ отмечаются артра-, миалгии, лихорадка, плевральный выпот, поражения кожи. Если поражения почек и нервной системы редко наблюдаются при ЛИКВ, то легочная патология, наоборот, довольно часто. Уровень антинуклеарных антител может повышаться, но они фактически исчезают в течение несколько недель после прекращения лечения. Одной из форм ЛИКВ являются тромбоэмболические осложнения.

Кардиоваскулярные препараты, способные вызвать ЛИКВ

Антиаритмические: прокаинамид хинидин, пропафенон, амиодарон дизопирамид, фенитоин	Гиполипидемические: клофибрат симвастатин, правастатин, аторвастатин
β—адреноблокаторы: пиндолол, бетаксалол, пропранолол	Антигипертензивные препараты центрального действия: клонидин, метилдопа
ИАПФ: каптоприл, эналаприл, лизиноприл	Вазодилататоры: гидралазин, дигидралазин

Онлайн сайт, посвященный оценке и сбору данных токсических эффектах со стороны лёгких при применении различных лекарственных препаратов:
[pneumotox.com](https://www.pneumotox.com)

<https://www.pneumotox.com/drug/index/>



[BROWSE](#)

[DIAGNOSING DIRD](#) 

The Drug-Induced Respiratory Disease Website

Philippe Camus, M.D.
Dijon, France

Browse by »

DRUGS

PATTERNS

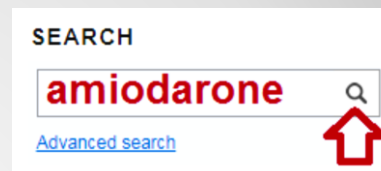
List All

A B C D E F G H I J K L M N O P Q R S T U V W X Y Z

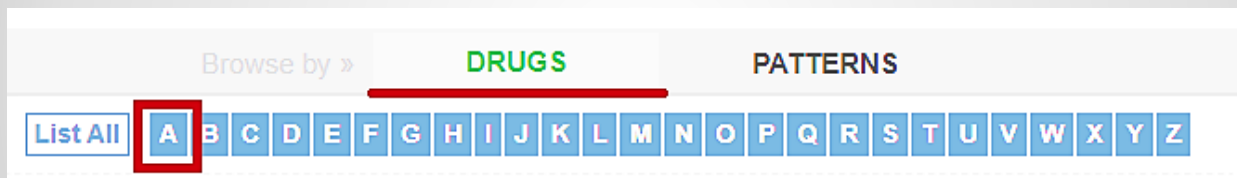
Пример: информация об **амиодароне** из сайта **Pneumotox.com**

Поиск:




1. через окно поиска:



2. по алфавиту:



Обозначения: звездочки справа с цифрами от «-» до 5 – частота описанных случаев:

 сомнительная связь
 < 10 случаев
 10-50 случаев

 50-100 случаев
 100-200 случаев
 > 200 случаев



Amiodarone

5

I - Interstitial/parenchymal lung disease

I.a	Pneumonitis (ILD), acute, severe (may occasion an ARDS picture) Пневмонит (остр., тяжёл.)	3
I.b	Pneumonitis (ILD) Пневмонит	5
I.c	Eosinophilic pneumonia (pulmonary infiltrates and eosinophilia) Эозинофильн. пневмония	2
I.d	Organizing pneumonia pattern (an area or areas of consolidation on imaging) Организирующаяся пневмония	2
I.f	Acute fibrinous organizing pneumonia (AFOP) Остр. фибриноз. организ. пневмония	1
I.g	Pulmonary fibrosis (Not otherwise specified) Легочный фиброз	3
I.h	Subclinical pulmonary infiltrates/ILD Субклинич. легоч. инфильтраты	2
I.k	Lung nodule or nodules Легочный узел или узелки	3
I.l	Diffuse alveolar damage (DAD) (see also under IIb and XVf) Диффуз. альвеол. повреждение	3
I.s	A mass or masses Образование (-ия)	1
I.u	Relapsing or migrating pneumonitis/pneumonia (see also Id) Рецидивир. или мигрирующ. пневмонит	1
I.w	Rapidly progressive ILD/pulmonary fibrosis (Hamman-Rich syndrome) Быстропрогрессир. ИЗЛ (синд. Хаммана-Рича)	2
I.z	Areas of consolidation Очаги консолидации	3

I.aa	Delayed ILD, -pneumonitis, -fibrosis	Отсроченное ИЗЛ	2
		«Амиодароновое легкое»	
I.at	Amiodarone pulmonary toxicity - Amiodarone lung		5

II - Pulmonary edema - Acute lung injury - ARDS

II.b	ARDS - Acute lung injury	ОРДС – острое поражение легких	3
II.l	Postoperative ARDS	Послеоперационный ОРДС	2

III - Pulmonary/alveolar hemorrhage

III.a	Alveolar hemorrhage, diffuse (DAH)	Альвеолярное кровотечение	2
III.c	Hemoptysis	Кровохаркание	1

IV - Airway involvement

IV.a	Bronchospasm - Wheezing - Asthma	Бронхоспазм, астма	1
IV.d	Cough (lone)	Кашель	2

V - Pleural and/or pericardial involvement

V.a	Pleural effusion	Плевральный выпот	2
V.c	Pleural thickening	Утолщение плевры	3
V.d	Pleural/pericardial effusion, ANA positive (DI lupus)		1
V.t	The apical cap		1

Заключение

При широком использовании сердечно-сосудистых препаратов в настоящее время, чрезвычайно важно знать их фармакокинетические и фармакодинамические характеристики, наиболее распространённые побочные эффекты, включая поражения респираторной системы.

Речь не идёт о том, что врач не должен назначать или испытывать боязнь применять тот или иной препарат.

Необходимо наряду с оценкой его клинической эффективности, мониторировать развитие **ВОЗМОЖНЫХ**, нежелательных побочных эффектов со стороны лёгких, которые нередко наблюдаются при терапии кардиоваскулярными средствами, что мы и пытались продемонстрировать в нашем коротком сообщении.

A close-up photograph of three snowdrops (Galanthus nivalis) growing from a snowy surface. The flowers are white with green centers and are supported by green stems. The background is a bright, sunlit snowfield with a bokeh effect. Overlaid on the lower half of the image is the Russian text "Благодарим за внимание!" in a bold, red, sans-serif font.

**Благодарим за
внимание!**