



# Пневмотоксическое действие антиаритмической терапии амиодароном

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии им. проф. Комиссарова И.В.

Доцент Конышева Н. В., профессор Налетов С. В., доцент Сидоренко И. А.

**ЕСТЬ БОЛЬНЫЕ, КОТОРЫМ  
НЕЛЬЗЯ ПОМОЧЬ,  
НО НЕТ ТАКИХ БОЛЬНЫХ,  
КОТОРЫМ НЕЛЬЗЯ НЕ  
НАВРЕДИТЬ.**

**E. C. LAMBERT**

## **o Цель сообщения:**

- o Улучшить диагностику и оптимизировать тактику лечения амиодарон-индуцированного экзогенного токсического альвеолита («амиодаронового легкого»).**



## **Частота медикаментозных поражений легких**

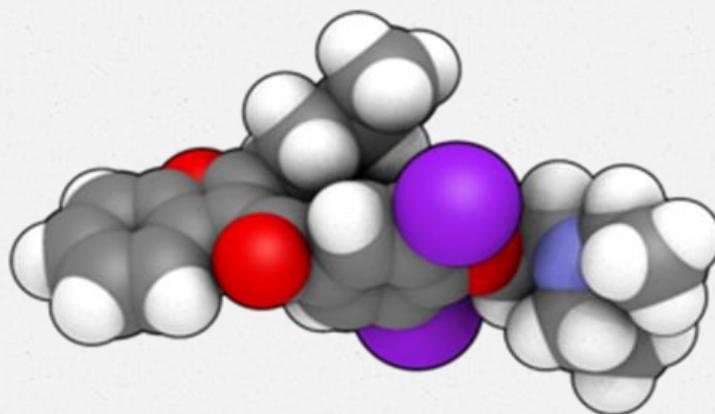
**Одной из актуальных проблем современной медицины являются побочные эффекты лекарственных средств, частота которых по мере расширения спектра медикаментозных препаратов в последние десятилетия существенно возрастает.**

**Лекарственные поражения легких – разнородная группа клинико-морфологических вариантов повреждения бронхолегочной системы, причиной которых стало лекарственное средство. Около 10 % всех ятрогений связаны с поражением легких, а число препаратов, способных вызвать лекарственные поражения легких, превысило 500.**

**Лекарственные поражения легких - неоднородная группа болезней, возникающих в ответ на прием лекарственных препаратов (5-6 место среди причин смерти в пульмонологии). Первый зафиксированный случай поражения легких на фоне лечения отмечен в 1882 году.**

## Медикаментозное поражение легких

Наибольшие трудности в диагностике лекарственных поражений легких возникают в тех случаях, когда симптомы пневмотоксического воздействия препарата существенно не отличаются от симптомов основного заболевания, для лечения которого назначен этот препарат (слабость, одышка, чувство нехватки воздуха и др.). В связи с этим особый интерес представляет препарат амиодарон, пневмотоксические проявления которого маскируются сердечно-сосудистой патологией.



## Факторы риска, обуславливающие медикаментозное поражения легких:

- × Доза (кумулятивная >400 мг для блеомицина или поддерживающая >400 мг для амиодарона)
- × Мужской пол (при лечении солями золота);
- × Длительность лечения (амиодарон, метотрексат);
- × Возраст: >70 лет ( амиодарон, блеомицин и нитрофурантоин)
- × После оперативных вмешательств на сердце или легких (наркоз, оксигенотерапия и механическая вентиляция);
- × Установленная пневмотоксичность данного препарата;
- × Подтвержденное повреждение легких: рентгенография, КТ, исследование функции внешнего дыхания, бронхоальвеолярный лаваж, биопсия легкого;
- × Неэффективность лечения противовирусными и антибактериальными препаратами;
- × Отрицательные маркеры воспаления;
- × Постепенное улучшение состояния после отмены подозреваемого препарата;
- × Рецидив клинических проявлений после повторного назначения этого же препарата;

## Амиодарон (Амиокордин, Кардиодарон, Кордарон, Ритморест, Седакорон)

Амиодарон был первоначально синтезирован в 1961 году в компании Лабаз, Бельгия, химиками Тондюром и Биномом, которые занимались разработкой препаратов на основе келлина.

**Амиодарон** — , Антиаритмический препарат III класса ([ингибитор реполяризации](#)). Обладает также антиангинальным, коронародилатирующим, альфа- и бета-адреноблокирующим и гипотензивным действием.

**Фармакокинетика:**

**Биодоступность - 20-55%,**

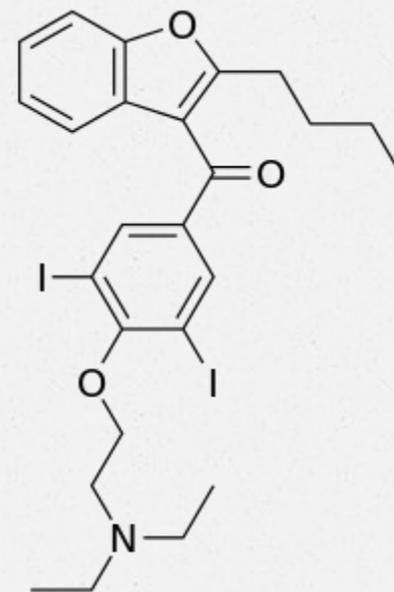
**Период полувыведения – от 4 до 20 часов** после однократного приема, при продолжительной терапии —

**58 дней (от 15 дней до полугода).**

**Метаболизм:** Под воздействием системы цитохрома P450 амиодарон метаболизируется в печени в дезэтиламиодарон.

**Экскреция с желчью**

**Амиодарон** является бензофурановым антиаритмическим лекарственным средством, применяемым для лечения желудочковых аритмий и фибрилляции предсердий. Препарат хорошо растворим в жирах и в большом количестве накапливается в жировой и мышечной тканях, а также в печени, легких и коже. Ни сам препарат, ни его метаболиты не могут быть удалены из организма с помощью диализа. Концентрация амиодарона в легочной ткани может в 100–500 раз превышать сывороточную концентрацию. Кроме того, клиренс амиодарона в ткани легкого очень медленный, и следы препарата могут выявляться в легких даже через год после прекращения лечения[13]. Высокое содержание в амиодароне йода (37% молекулярной массы) обуславливает его токсическое воздействие на щитовидную железу.



## Нежелательные эффекты амиодарона

**Длительный его прием нередко сопровождается осложнениями:**

- Артериальная гипотензия, брадикардия;
- Гипо- или гиперфункция щитовидной железы (йод составляет 37% его молекулярной массы) (13-22 % осложнений);
- Обострение бронхиальной астмы;
- Депигментация или гиперпигментация кожи, фотодерматоз (8-10%);
- Пигментная кератопатия с нарушением зрения (91-100%), микроотслойка сетчатки, оптическая нейропатия;
- периферическая нейропатия;
- Токсический альвеолит, фиброз легких, плеврит, легочное кровотечение, облитерирующий бронхиолит с пневмонией, в том числе с летальным исходом (2-17%);
- Поражение печени;
- Расстройства со стороны ЖКТ (запор, диарея и др.) (5%).

## **Амиодарон-индуцированная пневмония**

**("амиодароновое легкое", фосфолипидоз легких, кордароновая пневмония, экзогенный токсический альвеолит, АИЭТА)**

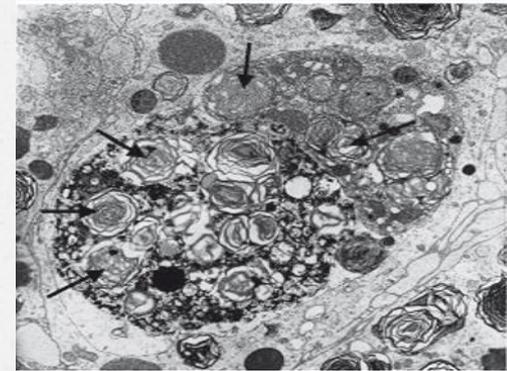
**Амиодарон-индуцированная легочная токсичность (АИЭТА) впервые была описана в 1980 г. [Rotmensch H. H., Liron M., Tupilski M., Laniado S. et al.] и чаще встречается у мужчин. Через год после начала приема амиодарона АИЭТА может развиться у 1 - 4,2% больных. У пожилых людей (старше 60 лет) риск развития АИЭТА увеличивается в 3 раза каждые 10 лет по сравнению с людьми моложе 60 лет. Значительное увеличение риска развития и тяжести течения заболевания отмечается при превышении плазменной концентрации дезэтиламиодарона, а также при проведении кислородотерапии, особенно в сочетании с ИВЛ или оперативным вмешательством на органах грудной клетки.**

**Такие факторы риска, как ХОБЛ и другие заболевания легких, а также снижение диффузионной способности легких (ДСЛ) как минимум до 45% от должной величины до начала лечения, не влияют на частоту возникновения АИЭТА.**

## ПАТОГЕНЕЗ И ПАТОМОРФОЛОГИЯ АИЭТА

**Амиодарон и его метаболиты могут оказывать как прямое цитотоксическое воздействие, так и опосредованное — через активацию продукции свободных радикалов. Препарат ингибирует действие фосфолипазы А. Фосфолипиды накапливаются в виде пластинчатых телец, определяемых при электронной микроскопии в липосомах клеток легких (альвеолярных макрофагов, альвеолоцитов II типа), приводя к замедлению диффузии газов через альвеолярную мембрану.**

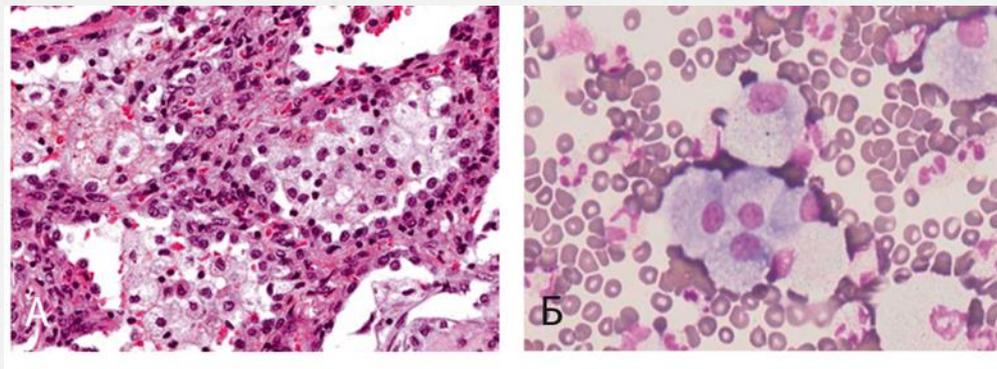
**Воздействие амиодарона и его метаболитов приводит также к митохондриальной дисфункции. По данным некоторых исследователей, на развитие АИЭТА влияет синергический эффект воздействия на индукцию апоптоза альвеолярных эпителиальных клеток амиодарона и ангиотензина II, концентрация которого увеличивается при сердечной недостаточности.**



## ПАТОМОРФОЛОГИЯ АИЭТА

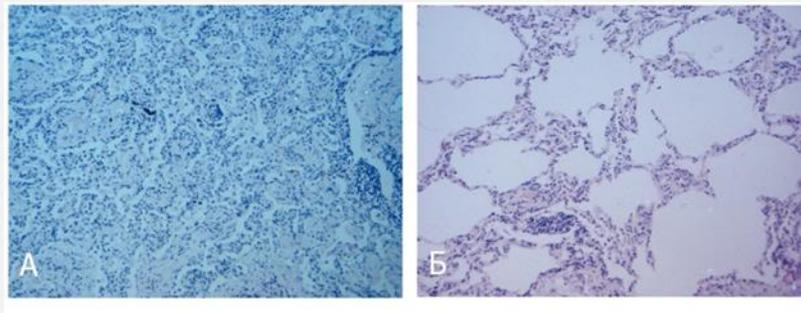
Типичная гистологическая картина при АИЭТА характеризуется гиперплазией альвеолоцитов II типа, утолщением межальвеолярных перегородок, клеточной инфильтрацией интерстиция и фиброзом.

Патогномоничным признаком, подтверждающим контакт с амиодароном, являются **пенистые альвеолярные макрофаги**, содержащие два типа аномальных вакуолей, выявляемых при электронной микроскопии: 1) маленькие пустые вакуоли; 2) пластинчатые включения, представляющие собой крупные фаголизосомы, содержащие фосфолипиды и организованные в пластинчатые структуры.



## ПАТОМОРФОЛОГИЯ АИЭТА

**В исходе тяжелого течения токсического амиодаронового поражения могут формироваться фиброз и облитерирующий альвеолит легких.**



Биопсия легкого больного Р. (архив Первого «Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова, фото — И. С. Платонова).  
Примечание. А — организуемая пневмония, Б — облитерирующий альвеолит.

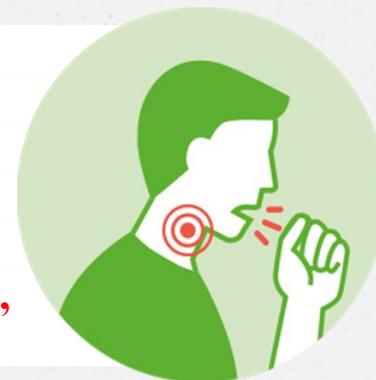
**Кроме наиболее часто (50% случаев) развивающегося экзогенного токсического альвеолита (ЭТА), амиодарон может вызывать острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), облитерирующий бронхиолит с организуемой пневмонией.**

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА АИЭТА

Наиболее часто АИЭТА начинается подостро или хронически (2/3 случаев), обычно на фоне приема амиодарона уже на протяжении нескольких месяцев или даже лет.

### Проявления:

- \* прогрессирующая одышка,
- \* сухой кашель,
- \* общее недомогание,
- \* лихорадка,
- \* плевральные боли, снижение массы тела (редко),
- \* кровохарканье (крайне редко).



Аускультативно определяются крепитирующие хрипы. У всех больных явления дыхательной недостаточности I–III степеней. Почти 50% пациентов беспокоит сухой кашель, реже отмечается лихорадка на начальном этапе заболевания. Могут отмечаться внелегочные проявления токсического действия амиодарона: гиперфункция щитовидной железы, сине-серое окрашивание кожных покровов.

## **КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА АИЭТА**

**Острое начало заболевания чаще всего связывают с развитием острого респираторного дистресс-синдрома после оперативных вмешательств у пациентов, принимавших амиодарон до операции или получивших его уже в послеоперационном периоде, а также при использовании йодсодержащих контрастных препаратов и высокого потока кислорода на фоне терапии амиодароном. Летальность при остром амиодароновом легком достаточно высока, несмотря на своевременную отмену препарата и применение системных глюкокортикоидов.**

## ДИАГНОСТИКА АИЭТА

***Лабораторные тесты*** неспецифичны.

Может наблюдаться лейкоцитоз, повышение СОЭ; повышение уровня ЛДГ, гликопротеина KL-6 ( $> 520$  ед/мл) и альвеоломуцина ( $> 70$  ед/мл).  
как и при других интерстициальных заболеваниях легких,

При анализе жидкости бронхоальвеолярного лаважа определяется нейтрофилез, лимфоцитоз, возможно обнаружение пенистых макрофагов.

Возможно развитие необратимого пневмофиброза.

По данным ЭхоКГ, отмечают расширение правых камер сердца, легочную гипертензию ( $37 \pm 2,7$  мм рт. ст.)

## ДИАГНОСТИКА АИЭТА

### *Рентгенологическая и компьютерно-томографическая картины*

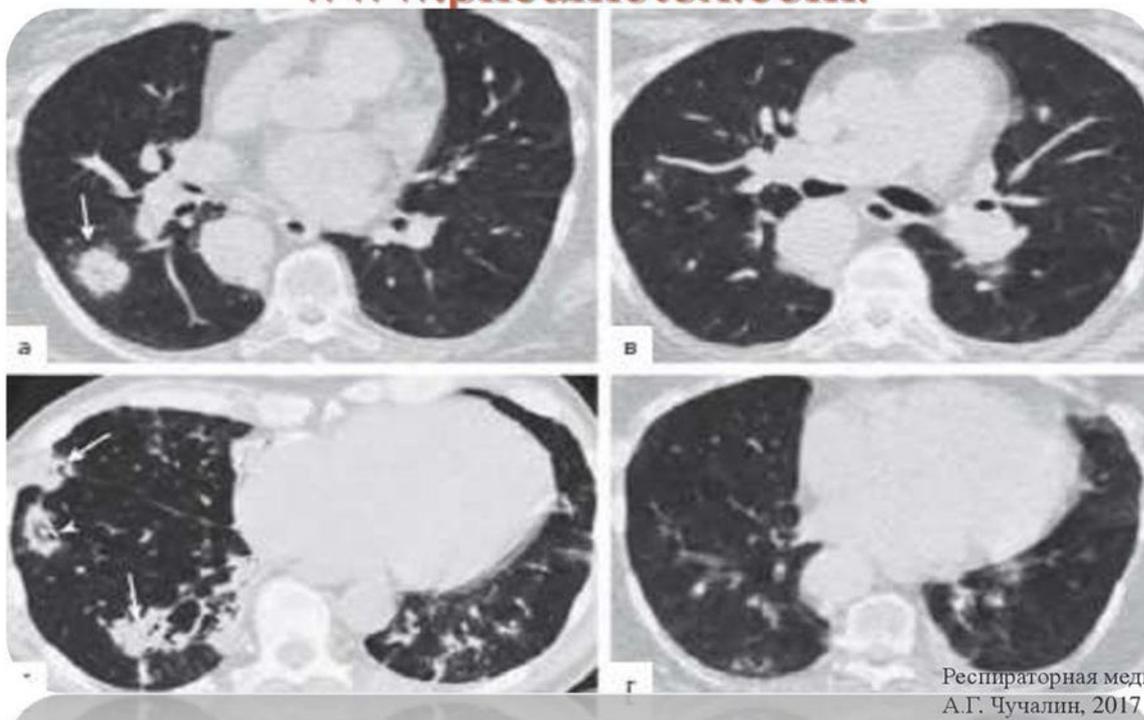
характеризуются двусторонними, чаще несимметричным усилением интерстициального компонента легочного рисунка (более выраженным субплеврально, в базальных отделах), интерстициальными инфильтратами или интерстициально-альвеолярными изменениями, затенениями легочной ткани по типу «матового стекла» в периферических отделах легких (у 41% пациентов), утолщением плевры, уменьшением в объеме долей легких. В ряде случаев может определяться незначительный плевральный выпот. Возможно развитие необратимого пневмофиброза.

АИЭТА также проявляется одиночными или множественными очагами, симулирующими новообразование. Выявляемая в ряде случаев лимфаденопатия (до 3 см) средостения самостоятельного значения для диагностики не имеет.

На фоне лечения положительная динамика (уменьшение протяженности и выраженности интерстициальных изменений, уменьшение и исчезновение очаговых и инфильтративных затенений) отмечалась у 77% пациентов, отрицательная динамика — у 15%, волнообразное течение — у 8%.

# АМИОДАРОНОВОЕ ЛЕГКОЕ

[www.pneumotox.com](http://www.pneumotox.com)



Респираторная медицина  
А.Г. Чучалин, 2017

## ДИАГНОСТИКА АИЭТА

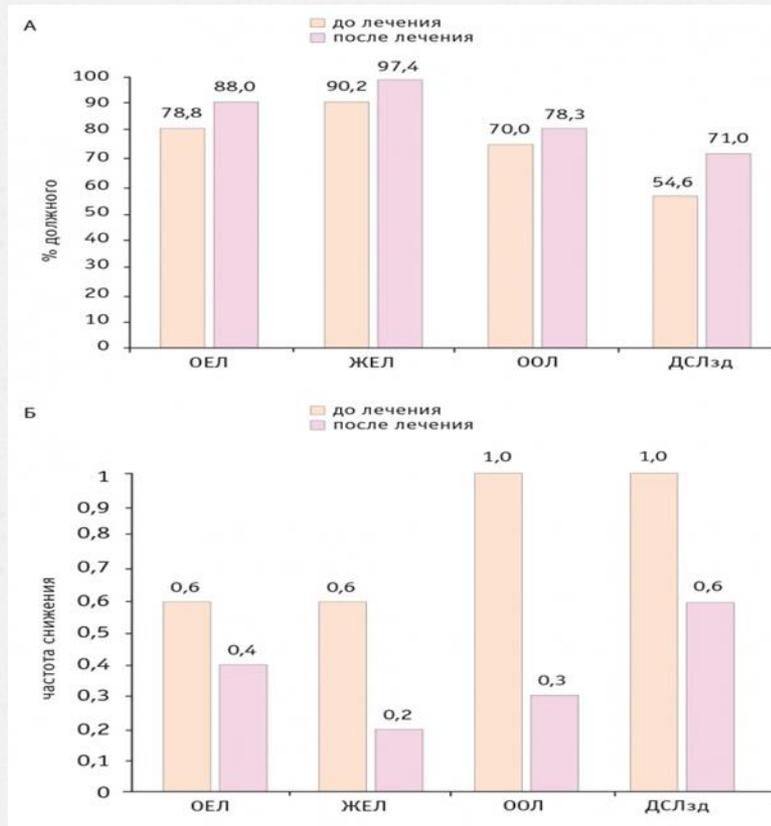
*Сцинтиграфия легких с галлием* уточняет наличие альвеолита и помогает при дифференциальной диагностике между АИЭТА и отеком легких, обусловленным прогрессирующей сердечной недостаточностью. Для исключения тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии выполняют перфузионную *сцинтиграфию с технецием-99m*.

*Комплексное функциональное исследование внешнего дыхания (КФИВД)* выявляет рестриктивные или смешанные нарушения (значительная рестрикция, умеренная обструкция), снижение ДСЛ. Уменьшение ДСЛ более чем на 15% от исходного уровня у пациента, принимающего амиодарон, является серьезным основанием для диагностики АИЭТА с чувствительностью 68–100% и со специфичностью 69–95%. По данным КФИВД, у пациентов выявляли значительное снижение ДСЛ при задержке дыхания (ДСЛзд) ( $53 \pm 2,8\%$ ) при умеренном снижении остаточного объема легких (ООЛ) ( $79 \pm 6,3\%$ ) и без существенного изменения ЖЕЛ ( $93 \pm 5,3\%$ ). На фоне лечения была зарегистрирована статистически значимая положительная динамика ДСЛзд ( $p = 0,02$ ).

**Примечание.** ОЕЛ — общая емкость легких, ЖЕЛ — жизненная емкость легких, ООЛ — остаточная емкость легких, ДСЛзд — диффузионная способность легких при задержке дыхания

## ДИАГНОСТИКА АИЭТА

### Показатели КФВД до и после лечения амиодаронового поражения легких



## ТЕРАПИЯ АМИОДАРОНОВОЙ ПНЕВМОПАТИИ

- Отмена амиодарона сама по себе редко дает положительную динамику в связи с длительным периодом выведения амиодарона. **Основой терапии АИЭТА является замена амиодарона другим кардиологическим препаратом.**
- **Целесообразно назначение системных глюкокортикостероидов.** Дозы и продолжительность терапии ГКС определяются в зависимости от длительности приема амиодарона, характера рентгенологических и функциональных нарушений.
- ГКС назначают в дозе 20–60 мг/сут. (до 0,5–1 мг/кг/сут) в пересчете на преднизолон с постепенным снижением дозы до 5–10 мг/сут. на срок 4–12 месяцев.

Описаны рецидивы АИЭТА при быстром снижении дозы системных ГКС. Их чаще наблюдают у пациентов с высоким ИМТ, что, вероятнее всего, связано с накоплением амиодарона в жировой ткани. Рентгенологически положительную динамику отмечают со второго месяца лечения.

## ПРОФИЛАКТИКА АМИОДАРОНОВОЙ ПНЕВМОПАТИИ

Необходимо проведение рентгенографии грудной клетки, спирографии и определение ДСЛ до начала лечения амиодароном и каждые 4–6 месяцев в дальнейшем. Снижение ДСЛ на 15–20% от исходного уровня может служить первым функциональным признаком АИЭТА.

Дополнительным методом диагностики АИЭТА до начала терапии может стать определение гликопротеина KL-6 в сыворотке крови.

## Заключение.

Анализ литературных данных показывает, что **минимальной безопасной дозы амиодарона не существует**. Вероятность развития АИЭТА растет с увеличением дозы и длительности терапии. Диагноз амиодаронового пневмонита является диагнозом исключения. При подозрении на «амиодароное легкое» дифференциальную диагностику следует проводить между данным заболеванием и патологиями сердечно-сосудистой системы, неопластическими процессами и другими интерстициальными болезнями легких. **Тщательный сбор анамнеза у пациентов с интерстициальной патологией легких позволяет заподозрить токсическое влияние лекарственных средств.**

При приеме амиодарона с целью профилактики и ранней диагностики амиодаронового легкого **необходим мониторинг функции внешнего дыхания с определением объемных показателей ФВД и исследование диффузионной способности легких, а также проведение стандартной рентгенографии легких не реже одного раза в год.**

*Благодарим за  
внимание!*

