

ЛЕГОЧНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ, ОБУСЛОВЛЕННАЯ ВОЗДЕЙСТВИЕМ ЛЕКАРСТВ И ТОКСИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

В статье представлены современные сведения о лекарственных средствах и токсических веществах, способных обуславливать возникновение легочной артериальной гипертензии, которая может приводить к развитию правожелудочковой сердечной недостаточности и преждевременной гибели пациентов. Отмечено, что к препаратам/токсинам с доказанной ассоциацией с развитием этого патологического состояния относят аминорекс, фенфлурамин, дексфенфлурамин, бенфлуорекс, метамфетамин, дазатиниб и токсическое рапсовое масло. Наличие связи с развитием легочной артериальной гипертензией возможно для кокаина, фенилпропаноламина, L-триптофана, зверобоя, амфетаминов, интерферона-α и интерферона-β, алкилирующих агентов, бозутиниба, препаратов прямого противовирусного действия для лечения гепатита С, лефлуномида и индирубина. Приведена характеристика этих лекарств/токсинов, описана история их применения. Обсуждаются возможные механизмы развития лекарственно-индуцированной легочной артериальной гипертензии. Особое внимание уделено результатам исследований, выявившим наличие связи между воздействием лекарств/токсинов и возникновением этого патологического состояния. Отмечена важность ранней идентификации лекарственных препаратов, способных вызывать изменения в легочных сосудах у восприимчивых лиц.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, аминорекс, фенфлурамин, дексфенфлурамин, бенфлуорекс, метамфетамин, дазатиниб, токсическое рапсовое масло, кокаин, фенилпропаноламин, L-триптофан, зверобой, амфетамины, интерферон-α, интерферон-β, алкилирующие агенты, бозутиниб, препараты прямого противовирусного действия для лечения гепатита С, лефлуномид, индирубин.

V. M. Sidzenka, A. V. Polyanskaya, A. K. Tushina

DRUG- AND TOXIN-INDUCED PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION

The article provides the modern view on drugs and toxic substances, which can cause pulmonary arterial hypertension leading to right ventricular heart failure and premature death. Based on recent data, definite association with pulmonary arterial hypertension is identified for aminorex, fenfluramine, dexfenfluramine, benfluorex, methamphetamines, dasatinib, toxic rapeseed oil, and possible association is discovered for cocaine, phenylpropanolamine, L-tryptophan, St. John's wort, amphetamines, interferon-α and interferon-β, alkylating agents, bosutinib, direct-acting antiviral agents against hepatitis C virus, leflunomide and indirubin. The authors of the article discuss characteristics of the drugs and toxins,

which can be associated with pulmonary arterial hypertension, and describe the history of their use. Possible mechanisms underlying the development of drug-induced pulmonary arterial hypertension are reported. The article outlines the results of studies, which revealed association between drugs/toxins and this pathological condition. Special attention should be paid to identification of drugs that can cause changes in pulmonary vessels of susceptible individuals.

Key words: pulmonary arterial hypertension, aminorex, fenfluramine, dexfenfluramine, benfluorex, methamphetamines, dasatinib, toxic rapeseed oil, cocaine, phenylpropanolamine, L-tryptophan, St. John's wort, amphetamines, interferon- α , interferon- β , alkylating agents, bosutinib, direct-acting antiviral agents against hepatitis C virus, leflunomide, indirubin.

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) – редко встречающийся синдром, характеризующийся повышением легочного артериального давления вследствие ремоделирования легочных сосудов и изменения их резистентности, что может приводить к развитию правожелудочковой сердечной недостаточности и преждевременной гибели пациентов.

Со времени проведения 1-го Всемирного симпозиума по легочной гипертензии в 1973 г. верхняя граница нормального среднего давления в легочной артерии определялась как 25 мм рт. ст. в состоянии покоя, а диагностика ЛАГ основывалась на выявлении его увеличения выше 25 мм рт. ст. при катетеризации правых отделов сердца. Однако к настоящему моменту парадигма легочной гипертензии претерпела изменения [1, 2]. На прошедшем в 2018 г. 6-м Всемирном симпозиуме по легочной гипертензии было предложено новое определение ЛАГ, в соответствии с которым гемодинамическими критериями этого состояния являются повышение среднего давления в легочной артерии более 20 мм рт. ст., давление заклинивания легочной артерии ≤ 15 мм рт. ст. и легочное сосудистое сопротивление ≥ 3 ед. Вуда [1].

В большинстве случаев ЛАГ является вторичной [2]. По данным систематического анализа случаев легочной гипертензии, описанных в базе данных медицинских и биологических публикаций PubMed в период с 1970 по 2017 гг., проведенного McGee M. et al., у 10,5 % пациентов развитие этого патологического состояния обусловлено применением лекарственных препаратов [3].

Несмотря на то, что клинические проявления и гемодинамический профиль ЛАГ, индуцированной применением лекарств, не отличаются от идиопатической формы заболевания, при отмене медикамента может измениться и клиническое течение. Это обосновывает необходимость идентификации лекарств, прием которых ассоциирован с ЛАГ.

В соответствии с обновленной классификацией, предложенной на 6-м Всемирном симпозиуме по легочной гипертензии, ЛАГ, связанная с приемом лекарств и токсинов, относится к группе 1, подгруппе 1.3 [1].

Для практического использования выделяют лекарственные препараты и токсические вещества, между применением которых и развитием ЛАГ имеет определенная или возможная ассоциация (таблица).

Таблица. Лекарства и токсические вещества, применение которых может быть ассоциировано с развитием легочной артериальной гипертензии (таблица адаптирована из [1])

Определенная ассоциация	Возможная ассоциация
аминорекс	кокаин
фенфлурамин	фенилпропаноламин
дексфенфлурамин	L-триптофан
бенфлуорекс	зверобой
метамфетамин	амфетамины
дазатиниб	интерферон- α , интерферон- β
токсическое рапсовое масло	алкилирующие агенты
	бозутиниб
	препараты прямого противовирусного действия для лечения гепатита С
	лефлуномид
	индирубин (растительное средство <i>Qing-Dai</i> , применяемое в китайской медицине)

Связь между развитием ЛАГ и использованием лекарственных препаратов считается «определенной», если она подтверждена возникновением эпидемии, эпидемиологическими исследованиями «случай-контроль» или большими многоцентровыми исследованиями. «Возможная» ассоциация предполагает наличие нескольких серий случаев или случаев с лекарствами со сходными механизмами действия.

Впервые связь между приемом лекарств и развитием ЛАГ была обнаружена в конце 1960-х гг. До этого в большинстве случаев заболевание расценивалось как идиопатическое. В 1965–1967 гг. в Швейцарии, Германии и Австрии зарегистрированы многочисленные случаи ЛАГ. Выяснилось, что 60 % пациентов с развившимся заболеванием принимали регулятор аппетита и психостимулятор аминорекс [4]. Несмотря на то, что продажи аминорекса были запрещены, клиницисты продолжали регистрировать новые случаи ЛАГ. Учитывая сложившуюся ситуацию, в 1973 г. был проведен 1-й Всемирный симпозиум по легочной гипертензии, систематизированы полученные данные и разработана клиническая классификация легочной гипертензии.

В настоящее время известно о 18 лекарственных препаратах/токсинах, прием которых ассоциирован с ЛАГ. Однако лекарственно-индуцированная ЛАГ раз-

вивается не у всех. По-видимому, восприимчивость к заболеванию может быть обусловлена генетическими факторами [5–7].

Ниже приведена характеристика известных к настоящему времени лекарственных препаратов/токсинов, применение которых может индуцировать развитие ЛАГ.

Аминорекс – структурный аналог амфетамина, вызывающий психическую зависимость. Препарат оказывает анорексигенный и психостимулирующий эффекты, уменьшает потребность во сне. При его применении наблюдаются повышение артериального давления и температуры тела, ускорение пульса. Кроме того, прием может быть связан с возникновением аритмий, психозов, депрессий, колебаний настроения.

Анорексигенный эффект аминорекса обусловлен подавлением аппетита на уровне ЦНС. Кроме того, препарат увеличивает процессы катаболизма жировой ткани. При его приеме повышается уровень серотонина и выброс катехоламинов надпочечниками. У предрасположенных лиц увеличенный уровень серотонина может способствовать гипертрофии гладкой мускулатуры сосудов легких и изменению в тканях сердца с последующим развитием недостаточности клапанов.

Аминорекс разработан в 1962 г., а уже в 1963 г. выявлен его анорексигенный эффект. В 1960-х гг. в странах Европы был настоящий бум борьбы с ожирением, являющимся фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии, диабета и других коморбидных состояний. После неудачных попыток похудеть с помощью диет и модификации образа жизни у многих лиц с повышенной массой тела возник интерес к фармакологическим методам ее коррекции. Продажи аминорекса под торговым названием «меноцил» в качестве нового препарата по борьбе с ожирением стартовали в 1965 г. в Швейцарии, Германии и Австрии. Как отмечалось выше, в последующие годы в них был зарегистрирован рост ЛАГ. В 1965–1972 гг. частота возникновения этой патологии увеличилась в 10 раз [5]. Ранее ЛАГ диагностировали у 1–2 человек на млн населения в год [6]. Почти у 60 % пациентов симптомы возникли примерно через 6 месяцев после начала приема аминорекса, а у некоторых признаки заболевания были выявлены уже через несколько недель после начала применения препарата [8]. Лишь в нескольких случаях отмечалась регрессия патологических изменений после его отмены. Через 10 лет после возникновения эпидемии аминорекс-индуцированной ЛАГ 50 % пациентов скончались, главным образом, вследствие правожелудочковой сердечной недостаточности [9].

Продажи аминорекса были остановлены в 1972 г. в странах Европы и в 1973 г. в США. В Республике Беларусь препарат внесен в *Список 1 особо опас-*

ных наркотических средств и психотропных веществ, не используемых в медицинских целях.

Фенфлурамин и дексфенфлурамин ранее применяли в качестве препаратов для снижения аппетита. Фенфлурамин длительное время использовали в качестве монотерапии. Эффективность фенфлурамина, присутствовавшего на рынке под торговым названием «пондимин» с начала 1970-х гг., была недостаточной. Позже было обнаружено, что в сочетании с симпатомиметиком фентермином эффективность повышается и в 1979 г. появился новый комплексный препарат «фен-фен», содержащий фенфлурамин и фентермин. Пик его популярности пришелся на начало 1990-х гг. Тогда же был представлен праворукающий изомер фенфлурамина – дексфенфлурамин (торговое название «редукс»), заявленный в качестве препарата с меньшим количеством побочных эффектов. Однако неблагоприятные влияния оказались такими же как и у фенфлурамина, и включали развитие ЛАГ и поражение клапанов сердца.

Анорексигенный эффект фенфлурамина и дексфенфлурамина объясняется увеличением уровня серотонина в ЦНС благодаря стимулированию высвобождения и частичному блокированию его обратного захвата в нервных окончаниях. Серотонин оказывает мощное вазоконстрикторное влияние на сосуды легких и способствует гипертрофии их гладкой мускулатуры [6].

Впервые взаимосвязь между развитием ЛАГ и применением производных фенфлурамина была доказана в ходе проведения International Primary Pulmonary Hypertension Study, результаты которого опубликованы в 1995 г. [10]. Эти препараты были отозваны с рынка в 1997 г. в странах Европы, а еще через 2 года – в США. В России ранее был зарегистрирован фенфлурамин-содержащий препарат «минифаж», однако в настоящее время применение его запрещено.

Бенфлуорекс, близкий по структуре к амфетамину, являлся действующим веществом французского препарата «медиатор», предназначенного для лиц с сахарным диабетом 2 типа и лечения метаболического синдрома. Производителем препарата удавалось избежать ограничений, введенных в конце 1990-х гг. после выявления связи применения производных фенфлурамина с развитием ЛАГ и поражением клапанного аппарата сердца, поскольку он не позиционировался как анорексигенный. «Медиатор» принимали миллионы людей в Западной Европе для снижения лишнего веса, и он присутствовал на рынке в течение 30 лет. В США и на территории стран Восточной Европы препарат не был зарегистрирован.

Структурные и фармакологические характеристики бенфлуорекса подобны производным фенфлурамина. Основной активный метаболит этих молекул норфенфлурамин обладает сходной с амфетаминами

химической структурой, поэтому побочные действия препарата были предсказуемы.

Сведения о рисках для здоровья, связанных с применением бенфлуорекса, появились еще в 1998 г. В 2003 г. и 2004 г. препарат «медиатор» был запрещен в Испании и Италии, и только в 2009 г. – во Франции. Boutet K. et al. в 2009 г. и Savale L. et al. в 2012 г. опубликовали результаты исследований, подтверждающие наличие ассоциации между применением бенфлуорекса и развитием ЛАГ [11, 12]. Примерно у 25 % пациентов с ЛАГ, принимавших «медиатор», было выявлено поражение клапанов сердца [12]. Сотни пациентов, использовавших это лекарственное средство, скончались.

Метамфетамин – производное амфетамина, при применении которого возникают ложное ощущение счастья, уверенности, энергичности, снижение аппетита, а также лекарственная зависимость. Препарат обладает стимулирующей ЦНС активностью, может повышать систолическое и диастолическое артериальное давление и пульс.

К сожалению, в настоящее время отмечается рост популярности метамфетамина среди лиц молодого и среднего возраста в мире. Большинство зависимых пациентов начинали прием из-за тяги к чему-то необычному, новым ощущениям, благодаря примеру друзей. Однако существует и группа лиц, которые использовали метамфетамин для того, чтобы похудеть, однако не смогли от него отказаться в дальнейшем.

Частота развития ассоциированной с приемом препарата ЛАГ точно не известна. Тем не менее, в Stanford Adult Pulmonary Hypertension Clinic (США) зарегистрирован рост выявления метамфетамин-индуцированной ЛАГ в 2008–2017 гг. [7]. У 85 % пациентов клиники ЛАГ, ассоциированная с использованием лекарств/токсинов, возникла после употребления метамфетамина, при этом их пятилетняя выживаемость составила 35 %. Следует отметить, что ЛАГ развивалась не у всех лиц, использовавших метамфетамин, что свидетельствует о возможной генетической предрасположенности к ее возникновению под воздействием лекарств или токсинов.

Амфетамин синтезирован в конце XIX века, а в 1919 г. в Японии получена его кристаллическая форма – метамфетамин. Во время Второй мировой войны метамфетамин широко использовался военными. Его принимали японские камикадзе перед выполнением самоубийственных заданий. Многие немецкие солдаты и офицеры шли в бой под воздействием «чудо-таблеток бодрости» – препарата «первитина». В США и в настоящее время метамфетамин используется под торговым названием «дезоксин» для лечения синдрома дефицита внимания и гиперактивности, а также ожирения (коротким курсом). В нашей стране препарат относится к *Списку 1* особо

опасных наркотических средств и психотропных веществ, не используемых в медицинских целях.

Поскольку до настоящего времени особое внимание при использовании метамфетамина уделялось таким возможным неблагоприятным кардиоваскулярным событиям, как аритмии, инфаркт миокарда, ассоциация с развитием угрожающей жизни ЛАГ была выявлена относительно недавно. В 2006 г. ее подтвердил ретроспективный анализ Chin K. M. et al., показавший, что пациенты с первоначальным диагнозом идиопатической ЛАГ достоверно чаще, чем пациенты с другими формами ЛАГ использовали метамфетамин [13]. Целью исследования Volkow N. D. et al. было изучение фармакокинетики метамфетамина *d*-метамфетамина при внутривенном введении. Опубликованные в 2010 г. результаты показали, что значительная часть препарата аккумулируется в легких, что может способствовать поражению их сосудов и развитию ЛАГ [14]. В изданной в 2018 г. статье Zamanian R. T. et al. описаны 90 случаев ЛАГ, индуцированной применением метамфетамина [15].

Дазатиниб – представитель ингибиторов тирозинкиназ 2-го поколения, благодаря которым произошла революция в лечении хронического миелолейкоза. Препарат является первым представителем «двойных» ингибиторов тирозинкиназ, способных одновременно блокировать две целевые киназы *BCR-ABL* и *SRC*. По сравнению с представителем 1-го поколения иматинибом активность дазатиниба против тирозинкиназы *BCR-ABL* в 300 раз выше. Кроме того, препарат способен ингибировать рост лейкозных клеток с резистентными к иматинибу мутациями.

Более чем за 10-летний период с момента выхода на рынок накоплен большой объем информации об использовании дазатиниба. Несмотря на наличие неоспоримых достоинств при лечении хронического миелолейкоза, препарат обладает рядом негативных эффектов, среди которых выделяют и ЛАГ.

В экспериментальных исследованиях при воздействии дазатиниба у животных развивались вазоконстрикция, ремоделирование легочных сосудов и тромбоз *in situ* [16]. В настоящее время механизм развития ЛАГ при применении препарата полностью не изучен. Исследования показали, что он может быть связан с влиянием на тромбоцитарный фактор роста и ингибирование *SRC* киназ, играющих важную роль в пролиферации и миграции гладкомышечных клеток сосудов легких [17].

При ретроспективном исследовании, в которое были включены пациенты, зарегистрированные во *French Pulmonary Hypertension Registry*, выявлен 21 случай дазатиниб-индуцированной ЛАГ, подтвержденной при катетеризации правых отделов сердца. После отмены препарата повышенное легочное артериальное давление сохранялось у 31 % пациентов, 4 пациента умерли [18]. Персистенция ЛАГ даже

после отмены препарата свидетельствует о необходимости тщательного наблюдения.

Дазатиниб применяется с 2006 г., зарегистрирован в большинстве стран мира, в том числе в России с 2008 г. В Государственном реестре лекарственных средств Республики Беларусь препарат отсутствует.

Toxic oil syndrome (TOS, «синдром токсического масла») – такое название в англоязычной литературе получил синдром интоксикации, наблюдавшийся в Испании после потребления **рапсового масла**, в которое был добавлен денатуратор анилин, делающий его непригодным для употребления в пищу.

В мае–июне 1981 г. в Испании зарегистрированы признаки нового заболевания, сопровождавшегося болями в мышцах, одышкой, эозинофилией, кожной сыпью и зудом. Течение TOS было трехфазным [19]. Первая острая фаза продолжительностью около 2 месяцев характеризовалась эозинофилией, появлением инфильтративных изменений в легких, сыпью и миалгией. В промежуточную фазу длительностью 2–3 месяца наблюдались дисфагия, судороги, выраженные боли в мышцах, отеки кожи, ЛАГ, парестезии, тромбозмболии магистральных сосудов и значительное снижение массы тела. Далее наступала хроническая фаза, когда отеки кожи сменялись склеродермоподобными проявлениями, а также развивались парезы и параличи вследствие полинейропатии.

Всего выявлено более 20 000 случаев TOS [19]. Летальный исход зарегистрирован в 370 случаях и у 23 пациентов был обусловлен развившейся ЛАГ [20]. Повышение артериального давления в сосудах легких наблюдалось еще у 9 лиц, однако к смерти не привело [20].

Установлено, что все пострадавшие употребляли предназначавшееся для промышленного использования рапсовое масло, которое продавали под видом дешевого оливкового. Возможно, TOS был результатом воздействия какого-то токсина, содержащегося в нем. Попытки воспроизвести TOS на животных с помощью обнаруженного в масле анилина успешными не были [5]. Кроме того, до сих пор остается неясным, могут ли обнаруженные в нем сложные эфиры жирных кислот вызывать описанные токсические поражения или они просто являются маркерами токсичности рапсового масла.

К настоящему времени накоплена информация не только о препаратах, индуцирующих ЛАГ, но и о лекарственных средствах/токсинах, при применении которых возможна ассоциация с развитием этого патологического состояния. Далее представлена их характеристика.

Кокаин – наркотик растительного происхождения, который получают из листьев южноамериканского растения *Erythroxylon coca*. Индейцами препарат использовался задолго до прибытия на континент европейцев в качестве психостимулятора, для сня-

тия усталости, уменьшения чувства голода и жажды. Алкалоид коки, получивший название эритроксилин, выделен германским химиком Фридрихом Гедке в 1855 г. Далее началась эпоха медицинского применения кокаина. Препарат использовали в качестве местного анестетика, в психотерапевтической практике, для лечения алкоголизма, морфийной наркомании. Постепенно он был вытеснен из медицинской практики более совершенными препаратами.

С начала XX века кокаин получил широкое распространение как наркотик. Несмотря на запрет на изготовление и оборот, нелегальные продажи кокаина останвлены не были. В настоящее время его употребляет большое количество людей. Кокаин и листья коки относятся к *Списку I Единой конвенции о наркотических средствах ООН*. В Республике Беларусь кокаин включен в *Список 1 особо опасных наркотических средств и психотропных веществ, не используемых в медицинских целях*.

При регулярном употреблении кокаина развивается психологическая зависимость. Обладая мощным стимулирующим воздействием на нервную систему человека, наркотик вызывает чувство эйфории, повышает умственную активность, вызывает прилив энергии. Однако при длительном применении кокаина возможны повышение артериального давления и частоты пульса, нарушение сна, памяти и внимания, агрессивность, галлюцинации, психозы, суицидальные мысли, хронический насморк, поражение различных органов.

Среди возможных неблагоприятных эффектов кокаина – поражения легких, включающие ухудшение течения бронхиальной астмы, повреждение бронхоальвеолярного аппарата, альвеолярные кровотечения, эмфизему и опухоли. Также имеются сообщения о развитии ЛАГ [21]. Приблизительно у 20 % лиц, смерть которых была ассоциирована с применением кокаина, при аутопсии обнаружена гипертрофия медиальных структур легочных сосудов малого и среднего калибра [22]. Механизм развития ЛАГ окончательно не изучен. При ингаляционном потреблении «крэка» (кристаллической формы кокаина) ее возникновение может быть обусловлено локальным сосудистым спазмом и развитием тромбоза *in situ*. Другая гипотеза связывает развитие ЛАГ с наличием примесей в «крэке». Считается, что тальк может имитировать эмболию при накоплении в сосудах легких. Возможно, роль играет и прямое повреждающее действие кокаина на сосуды, вследствие чего развивается воспаление их стенки с сужением просвета.

Фенилпропаноламин (норэфедрин) – алкалоид, стереоизомер катина, известный также как β-гидроксиамфетамин. Обладает адреномиметическими свойствами. Может использоваться в качестве деконгестанта, подавляет аппетит. Длительное время фенилпропаноламин был представлен на рынке США

в качестве безрецептурного препарата для похудения. Исследование *The Surveillance of Pulmonary Hypertension in America (SOPHIA)* выявило значительное повышение риска развития ЛАГ при его применении [23].

После обнаружения взаимосвязи между возникновением геморрагического инсульта у женщин и использованием фенилпропаноламина в 2001 г. *Food and Drug Administration* рекомендовало удалить с рынка США все препараты, в состав которых входило это соединение, а в 2005 г. исключило его из списка безрецептурных лекарственных средств. В Республике Беларусь фенилпропаноламин отнесен к *Списку 3 опасных психотропных веществ, разрешенных к контролируемому обороту*.

Триптофан – одна из незаменимых аминокислот, участвует в белковом обмене, а также, являясь источником образования серотонина в головном мозге, играет важную роль в регуляции поведения, настроения и сна. **Л-триптофан** широко применялся в США до 1989 г., когда впервые был описан синдром эозинофилии-миалгии (СЭМ). Выявлено около 1500 случаев заболевания [24], характеризовавшегося эозинофилией, фасциитом, полинейропатией, а в некоторых случаях – склеродермоподобными изменениями кожи, синдромом Рейно, пневмонией, миокардитом и тяжелой ЛАГ. Умерли более 30 пациентов [25]. Зарегистрирован СЭМ и в таких странах как Великобритания, Франция, Израиль, Япония, Германия, Канада.

Развитию СЭМ у всех пациентов предшествовал длительный прием Л-триптофана определенного производителя в качестве средства для лечения бессонницы. В процессе изготовления препарата использовали специально разработанный штамм генетически изменённых микроорганизмов.

В 2001 г. были предложены критерии диагностики СЭМ, включающие два варианта течения заболевания [26]:

- внезапное появление эозинофилии, миалгии и, по крайней мере, одного из следующих симптомов: сыпи, отеков, поражения легких, нейропатии;
- одно из следующих событий, возникающих в течение 24 месяцев после острого заболевания: 1) фасциит, нейропатия и миалгия/мышечные спазмы ИЛИ; 2) любые три и более из следующих симптомов: фасциит, миопатия, нейропатия, эозинофилия.

Диагностика по новым критериям требует исключения трихинеллеза, васкулита, инфекционных, аллергических, опухолевых или соединительнотканых заболеваний, которые могли бы объяснить симптомы пациента.

Примечательно, что клинические проявления СЭМ имеют сходство с TOS.

Несмотря на наличие немалого количества публикаций, до настоящего времени этиология СЭМ четко

не определена. Предполагают, что к его развитию могут быть причастны как сам Л-триптофан, так и его примеси, в том числе и генетически измененные микроорганизмы.

После массовой вспышки СЭМ в 1989 г. периодически в иностранной литературе появляются публикации, касающиеся новых редких случаев возникновения этого патологического состояния.

В 1990 г. продажи Л-триптофана в США были запрещены, однако позже внесены изменения, и в настоящее время он присутствует на рынке. Препарат доступен в нашей стране и применяется в качестве средства для лечения бессонницы и коррекции абстинентных состояний в составе комплексной терапии.

Зверобой – лекарственное растение, обладающее антидепрессивной активностью, вяжущим, противовоспалительным, спазмолитическим действием, способствует регенерации тканей. Кроме того, с целью снижения аппетита и выведения лишней жидкости траву зверобоя используют для похудения.

Гиперфорин, один из основных активных компонентов зверобоя, ингибирует обратный захват серотонина и норадреналина в синапсах. А повышение уровня серотонина может быть ассоциировано с развитием ЛАГ.

В США было проведено ретроспективное исследование с целью изучения взаимосвязи между использованием анорексигенов и зарегистрированными в 1998–2001 гг. случаями ЛАГ [23]. Неожиданным результатом этого анализа стало выявление ассоциации ЛАГ с применявшимися пациентами зверобоем.

В аптечной сети нашей страны лекарственное растение присутствует в виде растительного препарата «травя зверобоя», используемого в комплексном лечении воспалительных заболеваний полости рта и при легком дискомфорте желудочно-кишечного тракта, и биологически активных добавок к пище.

Амфетамины – широко распространенные наркотики, сходные по своей структуре с норадреналином, оказывают сильное стимулирующее действие на ЦНС. Эффекты этой группы препаратов упоминались выше при описании метамfetамина.

Большое ретроспективное исследование роли амфетаминов, в том числе метамfetамина, и кокаина в развитии ЛАГ проведено в Калифорнийском университете в Сан-Диего в 2002–2004 гг. [13]. Было установлено, что 28,9 % пациентов с первоначальным диагнозом ЛАГ применяли один из упомянутых стимулирующих препаратов.

В Республике Беларусь амфетамины относятся к *Списку 1 особо опасных наркотических средств и психотропных веществ, не используемых в медицинских целях*.

Интерфероны (ИФН) – группа регуляторных белков, вырабатываемых клетками организма, обладающих уникальным спектром биологической активнос-

ти и способностью подавлять репродукцию вирусов и других чужеродных агентов, не влияя на метаболизм клеток макроорганизма. Молекулы ИФН различаются по генетической структуре, типу клеточных рецепторов, на которые они действуют, и подразделяются на несколько групп.

Лекарственные средства на основе ИФН доказали свою эффективность в лечении различных заболеваний. Так, ИФН-α используется при гематологических и онкологических заболеваниях, вирусных гепатитах, острых респираторных вирусных заболеваниях. Препараты на основе ИФН-β эффективны для лечения рассеянного склероза. Данные лекарственные средства зарегистрированы и с успехом используются в мире, в том числе и в нашей стране.

В настоящее время применение ИФН-α и ИФН-β считается возможным фактором риска развития ЛАГ, что подтверждено множеством публикаций. В статье Savale L. et al., поступившей в печать в 2016 г., представлен обзор клинических и экспериментальных данных, подтверждающих причинно-следственную взаимосвязь между использованием ИФН-α, ИФН-β и возникновением ЛАГ [27].

Механизм развития ЛАГ при применении ИФН окончательно не изучен. Некоторые авторы считают, что ИФН-α может запускать тромбоксановый каскад. Кроме того, существует мнение, что в основе ИФН-α-индуцированной ЛАГ лежит ускорение манифестации субклинического феномена, обусловленного другими факторами.

Алкилирующие агенты – группа лекарственных препаратов, применяемых при онкологических и онкогематологических заболеваниях. В Республике Беларусь они включены в *Перечень основных лекарственных средств*. Цитотоксическое действие этих соединений обусловлено алкилированием структурных элементов ДНК, в результате чего нарушается жизнедеятельность и репликация клеток. К алкилирующим средствам относят алкилсульфонаты, аналоги азотистого иприта, этиленимины, производные нитрозомочевины.

Целью исследования Ranchoux B. et al. было изучение взаимосвязи между применением алкилирующих препаратов и возникновением легочной вено-окклюзионной болезни [28]. Это редкое заболевание неустановленной этиологии, при котором развитие и прогрессирование легочной гипертензии связано с поражением мелких легочных вен и венул, в том числе тромботического характера. В исследование были включены описанные в базе данных *French Pulmonary Hypertension Registry* и литературе случаи с подтвержденной прекапиллярной ЛАГ, в которых предполагалось возникновение легочной вено-окклюзионной болезни после применения алкилирующих препаратов. Выявлено, что у 83,8 % пациентов заболевание наблюдалось при воздействии алкилирующих аген-

тов, главным образом, циклофосфида (43,2 %). Это было подтверждено исследованиями на трех разных моделях экспериментальных животных, показавших, что циклофосфамид индуцирует развитие ЛАГ.

Как и дазатиниб, **бозутиниб** является представителем ингибиторов тирозинкиназ 2-го поколения, используемых при лечении хронического миелолейкоза. В последнее время появились публикации, свидетельствующие об ухудшении течения или рецидивировании дазатиниб-индуцированной ЛАГ при последующем применении бозутиниба [29].

В нашей стране препарат применяется недавно, поэтому сведений о его негативных эффектах накоплено недостаточно.

Благодаря революционному введению в лечебную практику **препаратов прямого противовирусного действия для лечения гепатита С**, оказывающих влияние на репликацию вируса на всех этапах, в настоящее время терапия заболевания переживает очевидный подъём. Преимуществами этих лекарственных средств являются простота применения, короткие курсы лечения, высокая эффективность. При хорошей переносимости терапии излечение хронического гепатита С может быть достигнуто почти у всех пациентов. В Республике Беларусь зарегистрированы препараты прямого противовирусного действия для лечения гепатита С, в состав которых входят софосбувир, даклатасвир.

В 2016 г. в журнале «Chest» Американской коллегии врачей-специалистов по заболеваниям грудной клетки опубликована статья, в которой описано возникновение (в двух случаях) или ухудшение течения (в 1 случае) ЛАГ на фоне лечения софосбувиром [30]. Возможно, имеется причинно-следственная взаимосвязь между применением этого препарата и ЛАГ. Тем не менее, все пациенты имели сопутствующую патологию, которая также может быть ассоциирована с ЛАГ: двое были инфицированы ВИЧ, в 1 случае имел место синдром портальной гипертензии.

Более 15 лет ревматологами Беларуси с успехом применяется **лефлуномид** для лечения ревматоидного и псориатического артритов.

Являясь пролекарством, лефлуномид конвертируется в активный метаболит, оказывающий влияние на Т-лимфоциты, что приводит к уменьшению выброса провоспалительных цитокинов. Препарат способен замедлять клеточный цикл благодаря ингибированию синтеза пиримидина, обладает цитостатическим эффектом в отношении Т-лимфоцитов, активированных макрофагов и В-лимфоцитов.

В литературе имеются сообщения о возможной взаимосвязи между приемом лефлуномида по поводу ревматических заболеваний и возникновением ЛАГ. Coirier V. et al. сообщают о развитии этого патологического состояния у четырех пациентов на фоне лечения по поводу ревматоидного артрита, псориа-

тического артрита и недифференцированного заболевания соединительной ткани [31]. У них прогрессировала одышка, имелись признаки сердечной недостаточности. ЛАГ была подтверждена при катетеризации правых отделов сердца. После прекращения приема лефлуномида во всех случаях отмечалась положительная динамика клинической симптоматики и гемодинамических параметров.

Применяемое в китайской медицине растительное средство *Qing-Dai* также известно как *Indigo naturalis*. Его экстрагируют из таких растений, как *Strobilanthes cusia* и *Isatis tinctoria*. *Qing Dai* содержит следующие натуральные ингредиенты: индиго, индирубин и нимбостерол. В Китае этот растительный препарат традиционно применяется в качестве антипиретического, противовоспалительного и гемостатического средства.

Описания положительных и негативных эффектов *Qing-Dai* в доступной медицинской литературе нет. Имеется одна публикация, свидетельствующая о возможном влиянии этого растительного средства на возникновение ЛАГ. Так, в исследовании *in vitro* показано, что активный ингредиент *Qing-Dai* **индирубин** может индуцировать апоптоз эндотелиальных клеток легочных сосудов [32].

В заключение следует отметить, что для предотвращения ЛАГ, обусловленной применением лекарств/токсинов, важна ранняя идентификация препаратов, способных вызывать изменения в легочных сосудах у восприимчивых лиц. Определенная или возможная взаимосвязь между ЛАГ и использованием охарактеризованных в настоящей статье лекарственных средств/токсинов выявлена в течение 55 лет после возникновения первых случаев аминорекс-индуцированной патологии. Возможно, их больше, и в будущем будут описаны другие препараты/токсины, оказывающие влияние на ремоделирование сосудов легких. Сложность их идентификации объясняется невозможностью сбора большого количества статистически достоверных данных, подтверждающих эту ассоциацию, поскольку ЛАГ – патология редкая.

Литература

1. Simonneau, G., Montani D., Celermajer D. S. et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension // *Eur. Respir. J.* 2019; 53:1801913.
2. Филиппов, Е. В. Легочная гипертензия: взгляд из прошлого в настоящее // *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2019; 10(1), 27–32.
3. McGee, M., Whitehead N., Martin J. et al. Drug-associated pulmonary arterial hypertension // *Clin. Toxicol.* 2018; 56:801–809.
4. Seferian, A., Chaumais M. C., Savale L. et al. Drugs induced pulmonary arterial hypertension // *Presse Med.* 2013; 42:e303–310.
5. Fishman, A. P. Aminorex to fen/phen: an epidemic foretold // *Circulation.* 1999; 99(1):156–161.
6. Orcholski, M. E., Yuan K., Rajasingh C. et al. Drug-induced pulmonary arterial hypertension: a primer for clinicians and scientists // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2018; 314:L967–L983.
7. Vinicio, A. de Jesus Perez. Drug-induced pulmonary hypertension: the first 50 years. *Advances in Pulmonary Hypertension.* 2017; 15(3):133–137.
8. Greiser, E. Epidemiologische untersuchungen zum zusammenhang swischen appetitzueglere innahme und primer vasculaer pulmonaler hypertonie. *Internist.* 1973; 14:437–442.
9. Gurtner, H. P. Aminorex and pulmonary hypertension. A review *Cor et vasa.* 1985; 27(2–3):160–171.
10. Abenhaim, L., Moride Y., Brenot F. et al. Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. *International Primary Pulmonary Hypertension Study Group* // *N. Engl. J. Med.* 1996; 335(9):609–616.
11. Boutet, K., Frachon I., Jobic Y. et al. Fenfluramine-like cardiovascular side-effects of benfluorex // *Eur. Respir. J.* 2009; 33:684–688.
12. Savale, L., Chaumais M. C., Cottin V. et al. Pulmonary hypertension associated with benfluorex exposure // *Eur. Respir. J.* 2012; 40:1164–1172.
13. Chin, K. M., Channick R. N., Rubin L. J. Is methamphetamine use associated with idiopathic pulmonary arterial hypertension? *Chest.* 2006; 130(6):1657–1663.
14. Volkow, N. D., Fowler J. S., Wang G. J. et al. Distribution and pharmacokinetics of methamphetamine in the human body: clinical implications. *PloS One.* 2010; 5(12):e15269.
15. Zamanian, R. T., Hedlin H., Greuenwald P. et al. Features and outcomes of methamphetamine-associated pulmonary arterial hypertension // *Am J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 197:788–800.
16. Montani, D., Bergot E., Ganter S. et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib // *Circulation.* 2012; 125(17):2128–2137.
17. Schermuly, R. T., Dony E., Ghofrani H. A. et al. Reversal of experimental pulmonary hypertension by PDGF inhibition // *J. Clin. Invest.* 2005; 115(10):2811–2821.
18. Weatherald, J., Chaumais M. C., Savale L. et al. Long-term outcomes of dasatinib-induced pulmonary arterial hypertension: a population-based study // *Eur. Respir. J.* 2017; 50:1700217.
19. Kilbourne, E. M., Posada de la Paz M., Abaitua Borda I. et al. Toxic oil syndrome: a current clinical and epidemiologic summary, including comparisons with the eosinophilia-myalgia syndrome // *J. Am Coll. Cardiol.* 1991; 18(3):711–717.
20. López-Sendón, J., Gomez Sanchez M. A., Mestre de Juan M. J. et al. Pulmonary hypertension in the toxic oil syndrome. In: Fishman A. P. *The Pulmonary Circulation: Normal and Abnormal.* – Philadelphia: University of Pennsylvania Press, 1990: 385–395.
21. Alzghoul, B. N., Abualsuod A., Alqam B. et al. Cocaine use and pulmonary hypertension // *Am J. Cardiol.* 2020; 125(2):282–288.
22. Murray, R. J., Smialek J. E., Golle M. et al. Pulmonary artery medial hypertrophy in cocaine users without foreign particle microembolization. *Chest.* 1989; 96(5):1050–1053.
23. Walker, A. M., Langleben D., Korelitz J. J. et al. Temporal trends and drug exposures in pulmonary hypertension: an American experience // *Am Heart. J.* 2006; 152(3):521–526.
24. Hill, N. S., Farber H. W. eds. *Pulmonary Hypertension (Contemporary Cardiology).* – New York: Humana, 2008. – 444 p.
25. Swygart, L. A., Back E. E., Auerbach S. B. et al. Eosinophilia-myalgia syndrome: mortality data from the US national surveillance system // *J. Rheumatol.* 1993; 20(10):1711–1717.

26. *Hertzman, P. A., Clauw D. J., Duffy J. et al.* Rigorous new approach to constructing a gold standard for validating new diagnostic criteria, as exemplified by the eosinophilia-myalgia syndrome // *Arch Intern Med.* – 2001; 161(19): 2301–2306.

27. *Savale, L., Chaumais M. C., O’Connell C. et al.* Interferon-induced pulmonary hypertension: an update // *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2016; 22(5):415–420.

28. *Ranchoux, B., Günther S., Quarck R. et al.* Chemotherapy-induced pulmonary hypertension: role of alkylating agents // *Am J. Pathol.* 2015; 185(2):356–371.

29. *Riou, M., Seferian A., Savale L. et al.* Deterioration of pulmonary hypertension and pleural effusion with bosutinib

following dasatinib lung toxicity // *Eur. Respir. J.* 2016; 48: 1517–1519.

30. *Renard, S., Borentain P., Salaun E. et al.* Severe pulmonary arterial hypertension in patients treated for hepatitis C with sofosbuvir // *Chest.* 2016; 149:e69–e73.

31. *Coirier, V., Lescoat A., Chabanne C. et al.* Pulmonary arterial hypertension in four patients treated by leflunomide // *Joint Bone Spine.* 2018; 85:761–763.

32. *Tamura, Y., Furukawa A., Li T. et al.* Severe pulmonary arterial hypertension in patients treated by Chinese herb nature indigo: Qing-Dai. Poster presentation at the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension. Nice, 2018: A108.

Поступила 10.02.2020 г.