

NEŽIADUCE ÚČINKY LIEČIV NA RESPIRAČNÝ TRAKT

Štefan Urban, Eva Tedlová

Klinika pneumológie a fizeológie LF UK a FNŠP, Bratislava

Poliekové postihnutie respiračného traktu je hlavná príčina iatrogénneho poškodenia. Tieto stavy sú vážnym nebezpečenstvom pre pacientov, doslova ich ohrozujú na živote. Pre lekára nie je jednoduché správne diagnostické zaradenie a o kauzálnej liečbe väčšiny týchto procesov sa zatiaľ nedá uvažovať, pretože etiológia a patogenéza týchto stavov je neznáma. V prehľade zhŕňame zoznam liekov poškodzujúcich pľúca a dýchacie cesty ako aj s nimi indukované klinické stavy.

Kľúčové slová: liečivá, nežiaduce účinky, pľúca, dýchacie cesty.

Kľúčové slová MeSH: prípravky farmaceutické – účinky nežiaduce; systém dýchací – účinky liekov; pľúca – účinky liekov.

Via pract., 2006, roč. 3 (7/8): 356–357

Úvod

V ostatnom období vzrastá počet nežiaducich účinkov liečiv s poškodením pľúc. Zatiaľ čo v roku 1972 bolo známe len o 19 liekoch, že majú potenciálne kauzálny vzťah k pľúcnemu ochoreniu (6), v súčasnosti bolo rozpoznávaných viac ako 350 pneumotoxických liekov (2). V tabuľke 1 uvádzame častejšie škodlivé pôsobiace liečivá na respiračný trakt (5). Nežiaduce účinky vznikajú asi u 5 % pacientov, ktorí dostávajú akýkoľvek liek a u 0,03 % nemocničných úmrtí sa uvažuje, že sú spôsobené podaním lieku (3).

Skorá diagnostika je dôležitá, lebo prerušenie podávania lieku zvyčajne zvráti jeho toxicitu, kým nerozpoznaná toxicita spôsobuje progresiu ochorenia, ktoré môže skončiť fatálne. Diagnóza je mimoriadne náročná, stanovuje sa per exclusionem, pretože väčšinu liekov, zodpovedných za poliekové poškodenie pľúc nevieme diagnostikovať žiadnym špecifickým testom. Avšak lieková toxicita môže napodobňovať mnohé iné pľúcne ochorenia. Dôraz sa kladie na liekovú anamnézu, prerušenie podávania lieku je často dostatočnou terapiou pre väčšinu poliekových ochorení, niekedy však treba podávať kortizonoidy a iných liekov.

Táto práca je prehľadom toxicky pôsobiacich liekov na pľúca a dýchacie cesty, zhrnutím diagnostiky a terapie týchto ochorení.

Diagnostické kritériá liekmi indukovaného ochorenia respiračného traktu

Lieková anamnéza

V anamnéze sa musí potvrdiť užitie lieku, prípadne nedovolené psychotropnej látky, zisťuje sa použitá dávka a trvanie terapie. Anamnéza môže byť sťažovaná u pacientov s nižším intelektuálnym kvocientom, psychiatrickým ochorením a u drogovu závislých. Niektoré lieky majú dobre stanovené latentné obdobie od iniciácie liečby po nástup respiračných symptómov. Liekom indukované ochorenie môže vzniknúť počas niekoľkých minút, ako napr. hydrochlorothiazidom indukovaný pľúcny edém (1). Čas nástupu ochorenia počas niekoľkých rokov sa vyskytuje pri amio-

darone a chemoterapeutikách (4). Najčastejšie liekmi indukované pľúcne poškodenia vznikajú niekoľko týždňov až mesiacov po expozícii liekom.

Charakteristické poškodenie pľúc podľa klinického, zobrazovacieho alebo patologického obrazu

Niektoré lieky majú charakteristický, dobre zdokumentovaný klinický, zobrazovací a patologický vzor pľúcneho poškodenia. Ak sa objaví typická pľúcna reakcia u pacienta, liečeného špecifickým liekom, je to podporný dôkaz liekovej toxicity. Je optimálne, ak je pacient liečený len jedným liekom. Ak má pacient viac liekov, môže byť problém stanoviť, ktorý z liekov spôsobuje pľúcnu toxicitu.

V bronchoalveolárnej laváži (BAL) môžu byť prítomné všetky typy alveolitídy: lymfocitická, neutrofilová, eozinofilová, zmiešaná a tiež difúzna alveolárna hemorágia. Najčastejším nálezom je lymfocytová alveolitída s predominciou CD8 ako pri extrinzičkej alergickej alveolitíde. Amiodaron spôsobuje charakteristické zmeny v populácii alveolárnych makrofágov, s penovými intracytoplazmatickými zmenami, ktoré zodpovedajú forme fosfolipidózy. BAL bez biopsie má vysokú senzitivitu a špecifitu v týchto prípadoch liekom indukovaného poškodenia: alveolárna hemorágia, eozinofilová pneumónia, difúzne alveolárne poškodenie.

Vylúčenie iných primárnych a sekundárnych pľúcnych ochorení je významnou časťou diagnostického postupu pri stanovení liekového poškodenia respiračného traktu. Dôležité je vylúčiť infekciu, obzvlášť u pacientov s akútnym intersticiálnym ochorením pľúc spojeným s horúčkou a u pacientov, ktorí užívajú imunosupresívnu terapiu.

Pri možných hemodynamických poruchách je vhodné nasadiť diuretiká, ktoré môžu odhaliť sekundárnu pľúcnu chorobu. Medzi doplnujúce vyšetrenia patria echokardiografia a invazívne hemodynamické merania.

Je žiaduce rozlíšiť aj iné primárne pľúcne ochorenia, napr.: difúzne ochorenia spojivového tkaniva, primárne nešpecifické zápalové ochorenie čreva, ra-

kovinu, prípadne lymfóm. Diferenciálna diagnostika týchto stavov patrí k najnáročnejším a nemusí byť nápomocná ani histologické vyšetrenie.

Zlepšenie po prerušení podávania lieku

Po prerušení podávania lieku dochádza obvykle k zlepšeniu symptómov, ale pri vysadení niektorých liečiv, napr. amiodaronu, metotrexátu, môže vzplanúť primárne ochorenie. Preto je na mieste zachovať určitú opatrnosť pri prerušení liečby. Liečivá sa vysadzujú postupne, najmä ak ich pacient užíva viac. Ako prvý liek sa vysadí ten, ktorý najpravdepodobnejšie spôsobuje poliekové ochorenie. Pacienti s miernym poliekovým poškodením sa zotavujú rýchlo. Nemusí to tak byť pri akútnom intersticiálnom ochorení (napr. metotrexátvej pneumonitíde) alebo pri pľúcnej fibróze, kde je vynútená aj súbežná terapia s kortizonoidmi.

Návrat symptómov pri opätovnom nasadení lieku

Znovunasadenie lieku sa všeobecne považuje za neetické, pretože pľúcne zmeny môžu byť ireverzibilné a opätovné nasadenie lieku zvyšuje toto riziko. Relaps pri akútnom intersticiálnom ochorení (napr. metotrexátu) môže byť oveľa závažnejší. Bezpečne boli opätovne aplikované lieky u niekoľkých pacientov s eozinofilnou pneumóniou, čím bola potvrdená diagnóza. V súčasnosti neexistuje všeobecne uznávaný protokol na znovunasadenie lieku, nie sú jasné dávky, spôsob monitorovania (symptómy, krvné testy, zobrazovacie techniky alebo BAL).

Avšak o opätovnom nasadení lieku možno uvažovať, ak naďalej pochybujeme, či ochorenie spôsobil liek, prípadne ak je kľúčový pre liečbu pacienta a nevieme ho nahradiť iným, a nie sú známe žiadne nežiaduce účinky pri znovunasadení daného lieku.

Nasadzuje sa malá dávka, ktorá sa zvyšuje pod prísnu lekárskou kontrolou. Ak pacient nemá symptómy po cca 1 týždni, je prepustený poučený do ambulantnej starostlivosti. Doba trvania znovunasadenia lieku nie je jasná, lebo niektorí pacienti mali relaps až po niekoľkých týždňoch.

Tabuľka 1. Vybrané lieky s nežiaducimi vedľajšími účinkami na pľúca.

Antikonvulzíva, antipsychotiká, antidepressíva, Karbamazepín Chlordiazepoxid Fluoxetín Fenothiazíny Fenytoín Trazodone Tricyklické antidepressíva	Chemoterapeutiká imunosupresívna Bleomycín Busulfan Chlorambucil Cyklofosfamid Cyklosporín A Etoposid Hormonálne lieky Nilutamid Tamoxifén
Protizápalové Acetylsalicylová kyselina Zlato Metotrexát Penicilamín	Melfalan Mitomycín-C Nitrosourea Procarbazón Vinca alkaloidy (s mitomycínom)
Antimetaboliká Azatioprin Cytarabín Fludarabín Gemcitabín 6-Merkaptopurín Metorexát	Modifikátory biologickej odpovede Interferón Interleukín-2 Tumor nekrotizujúci faktor
Antimikrobiálne Amfotericín B Etambutol Isoniazid Minocyklín Nitrofurantoin Para-aminosalicylová kyselina Streptomycín Sulfasalazín Sulfonamidy Tetracyklíny	Návykové látky a im podobné Kokaín Heroín Metadón
Kardiovaskulárne Amiodaron Angiotenzín konvertujúceho enzýmu inhibítory Beta blokátory Dipyridamol Flekainid Hydralazín Hydrochlorothiazid Protamín Tokainid	Rôzne lieky Anorektiká (dexfenfluramin, fenfluramin, fentermin) Beta mimetiká (terbutalín) Bromokriptín Dantrolen L-tryptofan Methysergid Propylthiouracil

U chorých, užívajúcich viac ako jeden liek pri iniciálnych pľúcnych symptómoch, sa začína s podávaním liečiva s najmenším predpokladom, že spôsobuje ochorenie.

Klinický, patologický obraz liekového poškodenia respiračného traktu a jeho diagnostika

Klinické formy postihnutia respiračného systému môžu byť rôzne, niektoré lieky môžu indukovať súčasne viaceré manifestácie u jedného pacienta. Detailnú klasifikáciu pľúcnych zmien vypracovala

pracovná skupina GEPP (*Groupe d'Etudes de la Pathologie Pulmonaire Iatrogene*) (3):

- **intersticiálne pľúcne ochorenie** sa môže prejavovať ako akútna hypersenzitívna pneumónia a respiračné zlyhanie, subakútna celulárna intersticiálna pneumonitída, pľúcne infiltráty a eozinofília, organizujúca sa pneumónia ± bronchiolitis obliterans (BOOP), desquamatívna intersticiálna pneumónia (DIP), lymfocytárna intersticiálna pneumónia (LIP), pľúcna fibróza, subklinické cytologické zmeny v BAL bunkovom profile, difúzne pľúcne kalcifikácie, pneumónie z minerálneho oleja s bazilárnymi alebo viac difúznymi chronickými pľúcnymi zmenami, pľúcne uzly, difúzne alveolárne poškodenie a granulomatózne intersticiálne pľúcne ochorenie;
- **pľúcny edém** vzniká akútne s alebo bez ARDS, niekedy aj v spojitosti s ARDS a hemolytickým a uremickým syndrómom;
- **hemoragia** do pľúc po liekoch je najčastejšie alveolárna alebo so znakmi Goodpastureovho syndrómu;
- **choroby dýchacích ciest** po liečivách vznikajú ako bronchospazmus, bronchospazmus a/alebo bez laryngeálneho edému, anafylaktický šok, irreverzibilná obliterujúca bronchiolitída, samostatný kašeľ a expozívne kašľanie;
- **pleurálne zmeny** po liekoch sa prejavujú ako pleurálny výpotok, eozinofilový pleurálny výpotok, pleurálne/perikardiálne zhrubnutie alebo výpotok, niekedy vznikajú pozitívne antinukleárne/antihistónové protilátky; liekom indukovaný lupus syndróm, hemotorax, pneumotorax/pneumomediastinum, pleurálny výpotok a ascites;
- **vaskulárne zmeny** sú tromboembolická choroba, pľúcna hypertenzia, pľúcna venookluzívna choroba, vaskulitída, tuková embolizácia, hemolytický a uremický syndróm;
- **po liekoch v mediastíne** sa môžu zväčšiť hilárne/mediastinálne lymfatické uzliny, objaví sa angioimunoblastová lymfadenopatia-like syndróm, mediastinálna lipomatóza, sklerotizujúca mediastinitída, pseudosarkoidóza, zväčšený týmus, mediastinálna hemoragia;
- **vo veľkých dýchacích cestách** niektoré lieky spôsobujú obštrukciu horných dýchacích ciest

pri laryngeálnom edéme, pri peritracheálnej mediastinálnej hemoragii alebo inou obštrukciou horných dýchacích ciest;

- **polievkové postihnutie svalov a nervov** sa prejaví zníženou svalovou silou a poruchou dýchacích pohybov (respiračná dyskinéza);
- **systémové symptómy** vznikajú ako systémový hypersenzitívny syndróm s kožným exantémom, eozinofiliou, eleváciou pečeneových enzýmov;
- **iné príznaky liekového poškodenia** sú methemoglobinémia, cyanóza, elevovaná urea, kreatinín, bolesť na hrudníku, bolesť na hrudníku v spojení s alergickou intersticiálnou pneumoniídou, metabolická acidóza a dyspnoe, oportúnna infekčná pneumónia (vírusová, bakteriálna, tuberkulóza, *Pneumocystis carinii*, atď.) a oportúnna infekcia dýchacích ciest (zahŕňajúca mykotickú).

Najčastejšou formou liekom indukovaného pľúcneho poškodenia je *intersticiálne pľúcne ochorenie*. Liekové poškodenie zvyčajne postihuje len respiračný trakt, menej často je súčasne s pľúcami postihnutá aj pečeň alebo liekom spôsobená generalizovaná systémová autoimunitná alebo hypersenzitívna reakcia, ktorá difúzne taktiež poškodzuje pľúca.

U toho istého pacienta niektoré lieky môžu spôsobovať viac ako jeden obraz histopatologického postihnutia. Súčasne sa môžu vyskytovať napríklad organizujúca sa pneumónia a eozinofilová pneumónia, taktiež difúzne alveolárne poškodenie s pľúcnyim edémom alebo pľúcnou hemoragiou.

Záver

Liekom indukované ochorenia respiračného traktu sú pomerne časté, menej sú však diagnostikované i hlásené. Diagnostika týchto poškodení je dôležitá, pretože prerušenie podávania lieku obvykle zvráti jeho toxicitu, kým nerozpoznaná spôsobuje progresie ochorenia, ktoré sa môže skončiť fatálne. Preukázanie toxického efektu liekov na pľúca je veľmi náročné, často sa stanovuje per exclusionem.

doc. MUDr. Štefan Urban, CSc.

Klinika pneumológie a ftizeológie FNŠP a LF UK, Ružinovská 6, 826 06 Bratislava
e-mail: urban@ruzinov.fnspsba.sk

Literatúra

1. Biron P, Dessureault J, Napke E. Acute allergic interstitial pneumonitis induced by hydrochlorothiazide. *Can Med Assoc J* 1991, 145: 28–34.
2. Camus P, Bonniaud P, Fanton A, et al. Drug-induced and iatrogenic infiltrative lung disease. *Clin Chest Med* 2004, 25: 479–519.
3. Foucher P, Camus P. *Pneumotox*/http://www.pneumotox.com. Last update: April: 2004.
4. Kanji Z, Sunderji R, Gin K. Amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Pharmacotherapy* 1999, 19: 1463–6.
5. Özkan M, Dweik RA, Muzafar A. Drug-induced lung disease. *Cleav Clin J Med* 2001; 68: 782–795.
6. Rosenow EC. Drug-induced pulmonary disease. *Dis Mon* 1994, 40: 253–310.