

SLEDOVÁNÍ A VYŠETŘENÍ U PACIENTŮ DLOUHODOBĚ UŽÍVAJÍCÍCH LÉKY S VÝZNAMNÝM RIZIKEM PLICNÍCH IMUNOPATOLOGICKÝCH A TOXICKÝCH REAKCÍ (AMIODARON, METHOTREXÁT, SULFASALAZIN) [KAP. 6.9] [Sekce intersticiálních plicních procesů ČPFS](#)

• Autor: prof. MUDr. Martina Vašáková, Ph.D.

6.9 SLEDOVÁNÍ A VYŠETŘENÍ U PACIENTŮ DLOUHODOBĚ UŽÍVAJÍCÍCH LÉKY S VÝZNAMNÝM RIZIKEM PLICNÍCH IMUNOPATOLOGICKÝCH A TOXICKÝCH REAKCÍ (amiodaron, methotrexát, sulfasalazin)

Martina Vašáková (za Sekci intersticiálních plicních procesů ČPFS)

ÚVOD

V současné době je známo okolo 400 léků, které mohou způsobovat poškození plicního parenchymu, pleury a dýchacích cest. Většina polékových poškození je reverzibilní, pokud je onemocnění včas rozpoznáno a léky jsou vysazeny. Seznam léků způsobujících potenciální plicní poškození je na webových stránkách **Pneumotox** (www.pneumotox.com). Nejčastěji je plicní postižení pozorováno v souvislosti s léčbou amiodaronem, s léčbou některými cytostatiky, protizánětlivými a imunosupresivními léky (methotrexát, sulfasalazin, soli zlata, penicilamin, tacrolimus, sirolimus), nově se seznamujeme s pneumotoxicitou tzv. biologických léků (inhibitory tyrosinkinázy, imatinib, interferony, rituximab, anti-TNF léčba) (tab. 6.22). Pouze málo léků má specifický klinickopatologický obraz plicního postižení, většina má fenotyp odvozený od idiopatických intersticiálních plicních procesů (IPP), některé léky mohou způsobit několik různých vzorců intersticiálního plicního postižení.

- **Klinický obraz** je velmi variabilní v závislosti na fenotypu postižení. Ve většině případů pozorujeme u pacienta s různým odstupem od nasazení léků kašel, dušnost a případně i zvýšené teploty či bolesti na prsou. V případě postižení typu DAD může být rozvoj onemocnění velmi rychlý a často končí fatálně. Poslechově mohou být nad bazemi plicními slyšitelné chrůpky, může být pozorovatelná cyanóza při hypoxemii, někdy bývá přítomna i kožní vyrážka, a to především u toxických reakcí spojených s eozinofilií.
- **Zobrazovací metody** – *radiologický nále*z je značně variabilní a odpovídá nejčastěji různým IIP či DAH.
- **Funkční vyšetření** – typicky je přítomna restriční ventilační porucha se snížením plicní difuze. V krevních plynech může být hypoxemie.
- **Bronchoalveolární laváž** (BAL) slouží většinou k *vylo*učení infekce jako alternativní příčiny IPP. Cytologický nález v BAL tekutině (BALTe) je nespecifický, obvykle najdeme v rozpočtu zvýšené zastoupení lymfocytů, eozinofilů nebo dysplastických pneumocytů II. V případě polékové DAH je obraz v BALTe neodlišitelný od jiných DAH a projevuje se progresivním hemoragickým zbarvením BALTe. V případě akutní *amiodaronové toxicity* můžeme zachytit v BALTe *makrofágy vyplněné lipidními inkluzemi*.
- **Histopatologický obraz** je různorodý, od toxických lézí alveolů a reaktivního zánětu přes plicní eozinoflie až po pneumonitidy podobné idiopatickým intersticiálním pneumoniím.

DIAGNÓZA

- Diagnóza je stanovena na podkladě *expozice* danému léku a *difuzního postižení* plicního parenchymu. Důležité je vyloučení jiných příčin IPP. Zmírnění či vymizení potíží a regrese radiologického nálezu po vysazení léku pak podpoří diagnózu. Chirurgická plicní biopsie obvykle není indikována.
- Diagnóza polékového postižení je diagnózou *per exclusionem*, neboť polékové IPP napodobují *idiopatické intersticiální pneumonie* nebo se manifestují jako *eozinoflie v periferní krvi s plicními infiltráty (PIE), plicní edém, difuzní alveolární hemoragie (DAH), difuzní poškození plicních sklípků (DAD) nebo napodobují vaskulitidy či stře*dající lipidózy.

LÉČBA

- Léčba spočívá ve **vysazení léku a případně léčbě kortikoidy**. Při podezření na konkomitantní infekční pneumonii, a to především u pacientů se sekundárním imunodeficitem, je namísto podávání antibiotik, případně i antimykotik a TMP/SMX. V těžkých stavech s respiračním selháním je samozřejmě nutná podpora životních funkcí a UPV. Při současném selhání ledvin pak i eliminační léčba.

PROGNÓZA

- Prognóza je variabilní a závisí na fenotypu plicního postižení, na tom, zda byl lék pacientovi vysazen a zda byla podána léčba kortikoidy. Fenotyp DAD s klinickým obrazem ARDS má často fatální průběh, buněčná nespecifická intersticiální pneumonie (NSIP), obliterující bronchiolitida a organizující se pneumonie (BO + OP) a PIE mívají prognózu dobrou. Plicní poléková fibróza má podstatně lepší prognózu než idiopatická plicní fibróza. Někdy polékový IPP progreduje navzdory vysazení léku, a to zvláště v případě fibrotických fenotypů.

6.9.1 Plicní postižení při léčbě methotrexátem

Plicní toxická reakce se objevuje při léčbě methotrexátem (MTX) u 0,3–18 % pacientů. MTX indukované IPP mohou vznikat rozličnými patogenetickými mechanismy, které jsou zřejmě určeny **dávku léku, délkou podávání léku a imunologickou reaktivitou** postiženého. Po MTX tak vznikají intersticiální pneumonie typu NSIP, DAD, PIE, granulomatózní postižení, obrovskobuněčná pneumonitida, bronchiální hyperreaktivita nebo BO. V 1/3 případů je plicní postižení spojeno i s eozinofilií v periferní krvi. Radiologický nález na CT hrudníku je obvykle charakterizován opacitami mléčného skla, infiltráty, ztlustěním sept a konsolidací.

6.9.2 Plicní postižení při léčbě amiodaronem

Plicní postižení při léčbě amiodaronem, tzv. amiodaronová plíce (AP), bylo poprvé popsáno v roce 1980. Je způsobeno dlouhodobým podáváním amiodaronu, při němž se ve tkáních hromadí jak samotný lék, tak jeho metabolit desethylamiodaron. Obě sloučeniny způsobují **toxické poškození plic s poruchou endogenního fosfolipidového katabolismu**. Tím dochází k obrazu podobnému **stře**dání lipidů v plicní tkáni se sekundární zánětlivou reakcí. Incidence AP závisí na kumulativní dávce amiodaronu a pohybuje se v širokém rozsahu 0,1–50 %. Onemocnění se projevuje po několika týdnech až letech užívání amiodaronu. AP se většinou projevuje subakutně až chronicky s **rozmanitým radiologickým nále**zem se zastoupením postižení alveolů i plicního intersticia. Kromě difuzních infiltrátů se můžeme setkat i s unilaterálním ohraničeným postižením či s mnohočetnými noduly, případně i s retikulacemi a pruhovitými opacitami svědčícím pro plicní fibrózu.

6.9.3 Plicní postižení při léčbě sulfasalazinem

Plicní postižení při léčbě sulfasalazinem je vzácnější, epidemiologie není známa. Většinou se projevuje **akutní či subakutní toxicitou**, obrazem eozinofilní pneumonie či exogenní alergické alveolity, případně OP a někdy i obrazem akutní intersticiální pneumonie (AIP-DAD) s klinickým obrazem ARDS. **Radiologický nález je variabilní**, na CT hrudníku se objevují infiltráty, někdy i s rozpady, opacity mléčného skla a alveolární opacity.

6.9.4 Doporučený postup sledování a vyšetření u pacientů léčených pneumotoxickými léky

- Používat co nejnižší účinnou dávku léků potenciálně toxických pro plíce.
- Nepodávat, pokud to není nezbytné, kombinace léků, které mohou způsobit plicní toxicitu.
- Časté klinické sledování pacientů léčených výše uvedenými léky – při každé kontrole cílené dotazy na respirační příznaky – dušnost, kašel, hemoptýza, distanční pískoty a případně na příznaky kožní alergie (CAVE polékové eozinofilie).
- Pravidelná monitorace plicních funkcí a radiologického nálezu:
 - ~ spirometrie, difuze (transfer faktor) a zadopřední skiagram hrudníku v době zahájení léčby a pak každé 3 měsíce, eventuálně při stabilním stavu, bez známek postižení plic může být prodloužen interval sledování na 6 měsíců dle úvahy pneumologa
 - ~ v případě léčby léky s vysokou potenciální plicní toxicitou je vhodné provést každých 6 měsíců CT hrudníku
- Pacient s podezřením na polékové plicní postižení by měl být vždy vyšetřen pneumologem.
- Pacientům s jednou se objevivším polékovým plicním postižením by už neměl být nikdy daný toxický lék podán, a to ani po úplném ústupu plicních změn.

LITERATURA

1. Parry SD, Barbatzas C, Peel ET, Barton JR. Sulphasalazine and lung toxicity. *Eur Respir J.* 2002;19(4):756–64.
2. Zisman DA, McCune WJ, Tino G, Lynch JP 3rd. Drug-induced pneumonitis: the role of methotrexate. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2001;18(3):243–52.
3. Camus P, Martin WJ 2nd, Rosenow EC 3rd. Amiodarone pulmonary toxicity. *Clin Chest Med.* 2004;25(1):65–75.

■ **Tabulka 6.22** Léčiva nejčastěji způsobující polékové postižení

Antimikrobiální léky	nitrofurantoin
Antirevmatika, imunosupresiva	sulfasalazin, methotrexát, soli zlata, penicilamin, leflunomid, kyselina acetylsalicylová, sirolimus, tacrolimus
Kardiovaskulární léčiva	amiodaron, inhibitory ACE, statiny
Biologická léčiva	interferony, inhibitory TNF α , inhibitory tyrosinkinázových domén, rituximab
Cytostatika	bleomycin, cyklofosfamid
Různé	kyslík, ionizující záření