

©Borgis

\*Iwona Bartoszek, Katarzyna Lewandowska

## Niepożądane reakcje w układzie oddechowym w wyniku stosowania leków, tlenoterapii oraz radioterapii – występowanie, patogeneza, rozpoznanie

### Pulmonary adverse reactions related to drugs, oxygen therapy and irradiation – prevalence, pathogenesis, diagnosis

I Klinika Chorób Płuc, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Warszawa  
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Jan Kuś

#### Słowa kluczowe

niepożądane reakcje polekowe, układ oddechowy, mechanizmy patogenetyczne, diagnostyka

#### Keywords

pulmonary adverse drug reactions, respiratory system, pathomechanisms, diagnostics

#### Adres/address:

\*Iwona Bartoszek  
I Klinika Chorób Płuc  
Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc  
ul. Płocka 26, 01-138 Warszawa  
tel. +48 (22) 431-21-43  
fax +48 (22) 431-24-43  
i.bartoszek@igichp.edu.pl

#### WSTĘP

Niepożądane reakcje polekowe, w tym dotyczące układu oddechowego, stanowią ważny i stale rosnący problem w codziennej praktyce lekarskiej zarówno

#### Streszczenie

Niepożądane działania leków, także dotyczące układu oddechowego, stanowią poważny problem z uwagi na ich następstwa zdrowotne, w tym zwiększone ryzyko zgonu, oraz wzrost kosztów leczenia. Obejmują one szeroką gamę objawów, a ich niespecyficzny obraz kliniczny, radiologiczny i patologiczny powoduje, że postawienie ostatecznego rozpoznania nie jest łatwe. Najczęściej stawia się rozpoznanie przez wykluczenie, biorąc pod uwagę: wywiad narażenia na dany związek, objawy kliniczne, obraz radiologiczny, a także, o ile to możliwe, wyniki badań histopatologicznych. W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić zakażenia, niewydolność serca, nowotwory oraz objawy w przebiegu choroby podstawowej płuc.

Diagnostyka polekowych reakcji w obrębie układu oddechowego opiera się na przebiegu klinicznym, wynikach badań obrazowych i laboratoryjnych. W miarę możliwości zaleca się wykonanie bronchoskopii z płukaniem oskrzelowo-pęcherzykowym (BAL) i biopsji przezoskrzelowej (TBLB), co pozwala na wykluczenie infekcji czy choroby nowotworowej. Wyniki badań histopatologicznych mogą również być pomocne przy ocenie rokowania oraz odpowiedzi chorego na leczenie.

W niniejszym opracowaniu przedstawiono wybrane dane epidemiologiczne, możliwe mechanizmy patogenetyczne niepożądanych reakcji polekowych oraz postępowanie diagnostyczne.

#### S u m m a r y

Pulmonary adverse drug reactions (PADR), i.a. affecting respiratory system, cause various health problems, including increased risk of death, and increase treatment costs. The spectrum of symptoms related to PADR is wide and the clinical, radiological and pathological presentation nonspecific, that makes the diagnosis difficult. In most cases the diagnosis is made by ruling out other causes, including infections, heart failure, neoplastic diseases and symptoms of primary lung disease. In diagnostic process exposure to certain drug, clinical presentation, radiological features and, if available, histological evaluation are taken into consideration.

The diagnostics of PADR is based on clinical presentation, results of laboratory test and imaging. If possible, fiberoptic bronchoscopy with bronchoalveolar lavage (BAL) and transbronchial lung biopsy (TBLB) should be performed. This helps to exclude infection and neoplastic disorders. Histopathologic evaluation may be also useful in assessing the prognosis and response to treatment.

In this article main pathomechanisms of PADR, epidemiological data and diagnostic procedures are presented.

w warunkach ambulatoryjnych, jak i u chorych hospitalizowanych. Jest to związane z jednej strony z coraz szerszym stosowaniem leków o różnych mechanizmach działania, terapii skojarzonych, a z drugiej

z brakiem specyficznych objawów klinicznych, wyników badań radiologicznych oraz histopatologicznych, co może utrudniać rozpoznanie.

Działanie niepożądane wywołane lekami jest to jakiegokolwiek niekorzystne, szkodliwe i niezamierzone zdarzenie medyczne u pacjenta, które wynika z zastosowania konkretnego leku, preparatu ziołowego, suplementu lub nielegalnego środka odurzającego. Aby mówić o działaniu niepożądanym produktu leczniczego, musi istnieć przynajmniej możliwy związek przyczynowy między jego zastosowaniem a wystąpieniem określonej szkodliwej i niezamierzonej odpowiedzi (1, 2).

Nie ma charakterystycznego obrazu klinicznego związanego z działaniami niepożądanymi w obrębie układu oddechowego, jest to więc rozpoznanie przez wykluczenie po uwzględnieniu wywiadu narażenia na dany związek, objawów klinicznych, obrazu radiologicznego, wyników badań histopatologicznych i innych w odniesieniu do podobieństwa ze zmianami w przebiegu innych stanów patologicznych. W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić zakażenia, niewydolność serca, nowotwory oraz objawy w przebiegu choroby podstawowej płuc (1).

W obrębie układu oddechowego zaburzenia mogą dotyczyć górnych i dolnych dróg oddechowych, miąższu płuc, naczyń płucnych, śródpiersia, opłucnej oraz układu nerwowo-mięśniowego (2-5).

Leki z tej samej grupy terapeutycznej mogą wywoływać podobny zespół kliniczno-patologicznych objawów, jeden lek może powodować różne zmiany nawet u tego samego chorego, jednocześnie różne preparaty mogą dawać ten sam obraz patologiczny (1, 6). W przypadku wielu schorzeń potrzeba stosowania leczenia skojarzonego zwiększa ryzyko interakcji między lekami, utrudnia diagnostykę i rozpoznanie powikłań zastosowanej terapii. Jednocześnie pamiętać należy, iż jedne terapie mogą nasilać toksyczność innych (3).

Ze względu na wielkość przepływu krwi przez płuca odpowiadającą przepływowi systemowemu oraz bogaty układ enzymatyczny, dzięki któremu układ oddechowy stanowi ważne miejsce biotransformacji i aktywacji wielu substancji chemicznych, reakcje polekowe w obrębie układu oddechowego stanowią znaczący problem kliniczny (5, 7).

Badania epidemiologiczne dotyczące niepożądanych działań leków wskazują na istotność problemu przy świadomości niedoszacowania liczby zgłaszanych przypadków (4, 7).

Pierwszy obszerny raport dotyczący toksycznych działań polekowych w drogach oddechowych został opublikowany w 1972 roku i dotyczył 20 związków (8). Obecnie lista ta zawiera ponad 600 leków i nadal jest aktualizowana (1, 3, 9).

Uważa się, iż około 7% wszystkich niepożądanych reakcji polekowych stanowią powikłania w obrębie układu oddechowego (2). Jak podaje Hitchen, w Wielkiej Brytanii ponad 250 tysięcy hospitalizacji rocznie spowodowane jest niepożądanymi działaniami le-

ków (10). W innym badaniu, również pochodzącym z Wielkiej Brytanii, stwierdzono, iż były one przyczyną około 0,9% hospitalizacji (11). Szwedzkie badania wykazały, iż toksyczne reakcje polekowe stanowią siódmą w kolejności przyczynę zgonów (12). W dużym prospektywnym badaniu przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii wśród pacjentów hospitalizowanych wykazano, że przynajmniej 1 na 7 epizodów hospitalizacji był powikłany działaniami niepożądanymi leków, co stanowiło około 14,7% i było zgodne z wcześniejszymi badaniami (13). U chorych leczonych cytostatykami polekowe powikłania płucne mogą wystąpić w ponad 10% przypadków (14).

Wśród leków najczęściej wywołujących uszkodzenie w obrębie układu oddechowego należy wymienić między innymi: niesteroidowe leki przeciwzapalne, kwas acetylosalicylowy, inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACEI), amiodaron, chemioterapeutyki (np. nitrofurantoina), preparaty cytostatyczne (m.in. bleomycyna, cyklofosfamid), leki przeciwreumatyczne (w tym metotreksat, leflunomid) i wiele innych (3). Obecnie coraz częściej w leczeniu stosowane są nowe leków biologicznych: inhibitory czynnika martwicy guza alfa (ang. *tumor necrosis factor alpha* – TNF- $\alpha$ ), inhibitory kinazy tyrozynowej, przeciwciała monoklonalne, preparaty interferonów, czynniki wzrostu kolonii komórkowych i inne (15). Do ważnych przyczyn toksycznego uszkodzenia płuc należą również powikłania radioterapii nowotworów złośliwych oraz stosowanie wysokich dawek tlenu (2, 7, 16).

Zaproponowane przez Ireya (17) podejście diagnostyczne do rozpoznania niepożądanego reakcji polekowej w płucach powinno zawierać następujące elementy:

- identyfikację podejrzanego leku, jego dawki, czasu stosowania (w oparciu o dokładnie zebrany wywiad i dostępną dokumentację medyczną),
- wykluczenie innych pierwotnych i wtórnych chorób płuc (zaostření choroby podstawowej, infekcje, schorzenia współistniejące),
- stwierdzenie ustępowania objawów klinicznych, radiologicznych po zaprzestaniu stosowania leku i ew. zastosowaniu glikokortykosteroidów (w niektórych przypadkach mimo tego nie następuje poprawa),
- nawrót objawów po powtórnym podaniu leku (nie jest to jednak zalecane),
- obecność charakterystycznych dla danego leku objawów (doniesienia o indukowaniu przez lek określonych objawów kliniczno-radiologiczno-patologicznych w oparciu o dostępne dane medyczne: charakterystyczny obraz kliniczny, wyniki badań obrazowych, BAL/TBLB),
- ocenę stężenia leku (szczególnie w przypadku jego przedawkowania),
- ocenę okresu utajenia od ekspozycji do czasu wystąpienia objawów,
- uwzględnienie innych przyjmowanych leków (również w przeszłości),

- ustalenie „stopnia pewności” reakcji niepożądaney (lek sprawczy, prawdopodobny, możliwy).

Identyfikację czynnika sprawczego utrudnia różny czas wystąpienia objawów, który waha się od kilku minut (np. w przypadku obrzęku płuc wywołanego hydrochlorotiazylem) do nawet kilku lat (np. w przypadku rozwoju śródmiąższowego włóknienia płuc po amiodaronie), przy czym należy pamiętać o tym, iż objawy uszkodzenia mogą ujawnić się już po zaprzestaniu stosowania danego leku. Również leczenie wielolekowe (np. lekami cytostatycznymi) oraz choroby współistniejące, w przebiegu których może dojść do zajęcia układu oddechowego (w tym układowe choroby tkanki łącznej), utrudniają postawienie prawidłowej diagnozy (1, 3). W przypadku niektórych leków czas stosowania i dawka leku mogą mieć wpływ na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (np. amiodaron, cytostatyki, radioterapia) (3).

Do czynników ryzyka wystąpienia działań niepożądanych leków w obrębie układu oddechowego należą: podeszły wiek, płeć, istniejące choroby płuc (przewlekła obturacyjna choroba płuc – POChP, śródmiąższowe zapalenie lub włóknienie), przebyte zabiegi operacyjne w obrębie klatki piersiowej, niskie parametry czynnościowe płuc, stosowanie intensywnej tlenoterapii, przebyta radioterapia w obrębie klatki piersiowej, leczenie skojarzone, w tym chemioterapia, niewydolność nerek, palenie papierosów, a także czynniki środowiskowe i genetyczne (1, 3-5, 17-20).

Zmienność genetyczna może mieć wpływ na osobniczą odpowiedź na lek, co powoduje, że tylko u niektórych chorych dochodzi do wystąpienia działań niepożądanych (19). Polimorfizm genów kodujących cytochrom P450, którego izoformy znajdują się nie tylko w wątrobie, ale też w płucach, może wpływać na metabolizm przyjmowanych leków (21). U chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, u których występują antygeny zgodności tkankowej HLA-B40, istnieje wyższe ryzyko wystąpienia pometotreksatowego zapalenia płuc (22).

Zaobserwowano istotną różnicę w częstości polekowych uszkodzeń płuc, a także w przebiegu klinicznym oraz śmiertelności w Japonii i innych krajach azjatyckich (m.in. w związku ze stosowaniem leflunomidu, gefitynibu, erlotynibu czy bleomycyny). Jest to widoczne nawet po uwzględnieniu różnic związanych z systemem ubezpieczeń społecznych, w tym dostępnością badań obrazowych, oraz czynników indywidualnych (1). Wykazano, iż ryzyko powikłań płucnych po bleomycynie wynosi około 0,66% w Japonii, w porównaniu do 0,01% w populacji ogólnoswiatowej. Podobnie w przypadku gefitynibu częstość działań niepożądanych w Japonii wynosiła 3,98% vs 0,3% w USA (20). W przypadku stosowania leflunomidu także stwierdzono istotną statystycznie różnicę w częstości powikłań w populacji azjatyckiej w porównaniu do krajów zachodnich (1-1,8% vs 0,017-0,02%) (23). Ryzyko to wzrasta znacząco u chorych z wcześniej rozpoznaną chorobą śródmiąższową płuc (wzrost ryzyka z 1,2%

do 10,2%) oraz leczonych wcześniej lub jednocześnie innymi lekami biologicznymi, w tym metotreksatem (19, 22). W populacji azjatyckiej choroba śródmiąższowa płuc częściej ma przebieg ostry, obarczony wysoką śmiertelnością z histologicznym obrazem rozlanego uszkodzenia pęcherzyków płucnych (ang. *diffuse alveolar damage* – DAD). Wzrasta także ryzyko zaostrzenia i pogorszenia przebiegu klinicznego istniejącej wcześniej choroby płuc (samoistne włóknienie płuc, choroba śródmiąższowa w przebiegu zapalenia skórno-mięśniowego) (19, 20, 24-27).

Większość mechanizmów patogenetycznych niepożądanych reakcji polekowych dotyczących układu oddechowego nie jest do końca znana. Możemy mieć do czynienia z bezpośrednim efektem cytotoksycznym wywołanym przez lek lub jego aktywny metabolit, nadmiarem aktywnych rodników tlenowych lub z reakcjami o podłożu immunologicznym, jak również z działaniem na układ nerwowo-mięśniowy (1, 15, 19). Należy także pamiętać o możliwych powikłaniach w związku z zaburzeniami krzepnięcia oraz immunosupresją i odpowiednio związanym z tym ryzykiem krwawień z układu oddechowego lub zakażeń, także oportunistycznych (18, 28). Wpływ na mechanizmy patogenetyczne mają wymienione wcześniej czynniki środowiskowe i zależne od samego gospodarza, wpływające na metabolizm leku i reakcje immunologiczne (1).

## **MECHANIZMY NIEPOŻĄDANYCH REAKCJI POLEKOWYCH W OBRĘBIE UKŁADU ODDECHOWEGO**

### **Bezpośredni efekt cytotoksyczny leków lub ich metabolitów**

W wyniku działania cytotoksycznego na komórki nabłonka dróg oddechowych, pęcherzyków płucnych oraz śródbłonka naczyń dochodzi do ich bezpośredniego uszkodzenia, uwalniania cytokin i rekrutacji komórek zapalnych (zapalenie pęcherzyków płucnych, nacieki śródmiąższowe, obrzęk pęcherzykowy i śródmiąższowy itd.). Ostre uszkodzenie może przebiegać z następującą przebudową i ew. rozwojem włóknienia (1, 4, 5, 19, 29).

Wiele leków cytotoksycznych, np. bleomycyna, wywołuje uszkodzenie płuc w tym właśnie mechanizmie. Niski poziom w płucach hydrolaz metabolizujących bleomycynę sprzyja kumulacji leku z następowym uszkodzeniem nabłonka pęcherzyków płucnych (głównie pneumocytów typu I) oraz komórek śródbłonka naczyń, z następową reakcją zapalną i rozwojem włóknienia płuc, które zwykle przebiega podostro w ciągu 1-6 miesięcy, ale może rozwinąć się po dłuższym czasie lub przebiegać ostro (4, 29, 30).

Bezpośrednie działanie cytotoksyczne na komórki nabłonka, śródbłonka i fibroblasty jest również jednym z mechanizmów niepożądanych reakcji po amiodaronie. Lek ten może również indukować apoptozę pneumocytów typu II przez aktywację angiotensyny II (1, 29).

Do apoptozy różnych komórek (w tym pneumocytów, makrofagów) dochodzi również w przebiegu promiennego zapalenia płuc (5).

## Stres oksydacyjny (zaburzenie równowagi oksydoredukcyjnej)

W normalnych warunkach układ antyoksydantów (dymutaza nadtlenkowa, katalaza, peroksydaza, reduktaza glutationowa oraz kofaktory, m.in.  $\alpha$ -tokoferol, glutation) równoważy działanie aktywnych rodników tlenowych (aniony nadtlenkowe, nadtlenek wodoru, kwas chlorawy), które są wytwarzane w komórkach fagocytarnych (monocyty, makrofagi) w wyniku procesów redoks i pełnią ważną rolę w reakcjach obronnych organizmu. W przypadku zaburzenia tej równowagi dochodzi do wytwarzania nadmiaru reaktywnych pośrednich metabolitów tlenu, tworzenia dalszych metabolitów (rodników wodorotlenowych, tlenu singletowego), które powodują utlenianie fosfolipidów błon komórkowych, depolimeryzację polisacharydów, uszkodzenie grup sulfhydrylowych białek oraz uszkodzenie kwasów nukleinowych. Z tego typu reakcjami mamy do czynienia nie tylko w przypadku intensywnej tleno- i radioterapii, ale również po zastosowaniu niektórych leków. Hamując mechanizmy antyoksydacyjne (nitrofurantoina, cyklofosfamid, karmustyna) i/lub nasilając wytwarzanie wolnych rodników tlenowych (bleomycyna, cyklofosfamid, mitomycyna, nitrofurantoina) doprowadzają one do uszkodzenia komórek, rozwoju nieprawidłowej reakcji zapalnej oraz włóknienia (2, 4, 19, 29, 31).

## Reakcje o podłożu immunologicznym

Lek może pełnić rolę haptenu lub antygeny, indukując kaskadę immunozależnej toksyczności w obrębie układu oddechowego, jednak niepożądane reakcje polekowe są w dużej mierze związane z odpowiedzią komórkową i aktywacją limfocytów T. Część leków może bezpośrednio oddziaływać na aktywowane receptory limfocytów T bez pośrednictwa komórek prezentujących. Czasem przyczyną nieprawidłowej odpowiedzi może być zaburzenie w rozpoznawaniu przez układ immunologiczny białek własnych i obcych lub aktywacja komórek dendrytycznych przez sygnały endogenne (z uszkodzonych tkanek) lub zewnętrzne (np. przez drobnoustroje) (1, 4, 5, 18, 19, 29, 32).

Przykładem niepożądanych działań leków z udziałem mechanizmów immunologicznych są reakcje nadwrażliwości (np. po metotreksacie), polekowy toczeń układowy (np. po hydralazynie, izoniazydzie, sulfonamidach) czy zespół DRESS (ang. *drug rash with eosinophilia and systemic syndrom* – wysypka polekowa z eozynofilią i zespołem uszkodzenia wielonarządowego) związany z opóźnioną nadwrażliwością typu IVb (np. po lekach przeciwdrgawkowych) (5).

Amiodaron może wywoływać niepożądane reakcje płucne, aktywując układ immunologiczny poprzez zaburzenie równowagi limfocytów Th1/Th2 lub nadprodukcję TNF- $\alpha$  i transformującego czynnika wzrostu beta (ang. *transforming growth factor* – TGF- $\beta$ ) przez makrofagi pęcherzykowe (1, 5, 29).

Nowe leki, takie jak interferon alfa (IFN- $\alpha$ ), mogą poprzez aktywację odpowiedzi zależnej od limfocytów Th1 indukować reakcje ziarniniakowe, w tym typu sarkoidalnego (5, 29).

Aktywacja kompleksu dopełniacza oraz uwalnianie cytokin (TNF- $\alpha$ , interleukiny: IL-6, IL-8) może być przyczyną wczesnych ostrych powikłań po wlewie z rituksimabu (5, 32).

## Uszkodzenie naczyń

Polekowe uszkodzenie naczyń płucnych może manifestować się w postaci: obrzęku płuc, krwawienia pęcherzykowego, rozszianych zmian śródmiąższowych płuc, nadciśnienia płucnego, zapalenia czy okluzji naczyń płucnych. Zwykle objawy naczyniowe towarzyszą innym zmianom płucnym (4, 5).

Do proponowanych mechanizmów prowadzących do uszkodzenia naczyń płucnych należą: wzrost ciśnienia hydrostatycznego w mikrokrażeniu płucnym, bezpośrednie uszkodzenie i zwiększona przepuszczalność śródbłonna naczyniowego, okluzja naczyń przez aktywację zapalenia i mechanizmów immunologicznych lub pośrednio w przebiegu procesów zakrzepowo-zatorowych oraz zaburzenia hemostazy (4).

## Odkładanie fosfolipidów

Amiodaron (związek amifilowy) oraz jego metabolit (deetyloamiodaron) powodują gromadzenie się w lizosomach komórek płuc, głównie makrofagach pęcherzykowych, oraz pneumocytach typu II niezmetabolizowanych fosfolipidów wtórnie do hamowania fosfolipazy A. To indukuje proces zapalny oraz włóknienie (4, 7, 15, 33).

## Działanie na układ nerwowo-mięśniowy

W wyniku działania niektórych leków na podwzgórze oraz ośrodki naczynioruchowe w rdzeniu przedłużonym może dojść do rozwoju neurogennego obrzęku płuc na skutek zwiększonej przepuszczalności naczyń (nalokson, środki kontrastowe, IL-2, kwas- $\alpha$ -trans-retinowy, metotreksat, cytarabina, heroina) (4).

Przyczyną hipowentylacji wywołanej niepożądanymi działaniami leków może być ich depresyjne działanie na ośrodki oddechowe (np. opiaty, leki sedatywne), wywoływanie obwodowej neuropatii (np. amfoterycyna B, kolistyna, amiodaron, izoniazyd, metronidazol, winkrystyna), zespołu Guillaina-Barré-podobnego (m.in. dapsone, sole złota, winkrystyna), miopatii (glikokortykosteroidy, amfoterycyna B, diuretyki) czy negatywny wpływ na połączenia nerwowo-mięśniowe (kolistyna, aminoglikozydy, blokery kanału wapniowego, antybiotyki makrolidowe i inne) (2, 7, 30).

## Bezpośredni wpływ na szlaki metaboliczne

Mechanizm związany z bezpośrednim wpływem leków na szlaki metaboliczne (np. wpływ kwasu acetylosalicylowego na szlak cyklooksygenazy, co skutkuje skurczem oskrzeli) (4, 5).

## DIAGNOSTYKA

Ważnym elementem diagnostyki są dokładnie zebrane wywiady dotyczące objawów klinicznych (kaszel, duszność, świszczący oddech, krwioplucie, bóle

w klatce piersiowej, gorączka, bóle stawów, zmiany skórne oraz inne objawy), przebiegu choroby podstawowej, schorzeń współistniejących, przyjmowanych aktualnie i w przeszłości leków. Należy szczególnie zwrócić uwagę na korelację między zastosowaniem leczenia, lub jego modyfikacją, a wystąpieniem lub nasileniem nieprawidłowych objawów, ew. poprawą po zaprzestaniu leczenia i/lub pogorszeniu po jego wznowieniu (1, 3, 4).

Badanie przedmiotowe powinno uwzględniać nie tylko ocenę układu oddechowego (w tym pomiar wysycenia krwi tlenem), ale również należy zwrócić uwagę na obecność odchyłeń ze strony innych narządów, w tym obecność zmian skórnych, w obrębie śluzówek jamy ustnej, powiększonych obwodowych węzłów chłonnych. Należy pamiętać, iż brak odchyłeń w badaniu przedmiotowym nie wyklucza niepożądanego reakcji polekowej (1, 4).

Badania laboratoryjne nie mogą stanowić podstawy rozpoznania niepożądanego reakcji polekowej, ale mogą być pomocne w jej diagnostyce, także jako element do różnicowania z innymi stanami.

Wskazane jest oznaczenie wykładników stanu zapalnego: odczynu Biernackiego (OB), białka ostrej fazy (CRP), dehydrogenazy mleczanowej (LDH), markerów reakcji alergicznej (eozynofilia we krwi obwodowej, stężenie IgE). Rozważyć również należy oznaczenie poziomu przeciwciał przeciwjadowych ANA (ang. *anti-nuclear antibodies*), przeciw cytoplazmie neutrofilów ANCA (ang. *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*), przeciwciał przeciw błonie podstawnej kłębuszków nerkowych anty-GBM (ang. *anti-glomerular basement membrane antibodies*) (1, 3, 4, 19).

Niezbędne jest wykluczenie zakażenia układu oddechowego, w tym wywołanego przez *Mycobacterium tuberculosis*, drobnoustroje atypowe, wirusy, grzyby oraz, w przypadku chorych w immunosupresji, zakażenia wywołanego drobnoustrojami oportunistycznymi (1, 3).

Niektórzy autorzy sugerują rolę oznaczania niektórych markerów, takich jak: antygen KL6, białka surfaktantowe SP-A i SP-D (ang. *surfactant protein A, D*), do rozpoznania, monitorowania i prognozowania przebiegu polekowego śródmiąższowego zapalenia płuc (1).

Antygen KL-6 (niem. *Krebs von den Lungen-6*, białko raka płuca), zwane ludzką mucyną MUC1 na komórkach nabłonka, jest glikoproteiną o dużej masie cząsteczkowej produkowaną głównie przez pneumocyty typu II. Ma ono między innymi właściwości chemotaktyczne dla fibroblastów. Uważa się, iż wzrost stężenia KL-6 w surowicy jest związany z jego nadmiernym wytwarzaniem przez pneumocyty typu II lub zwiększoną przepuszczalnością bariery pęcherzykowo-łośniczkowej (31). W jednym z badań wykazano podwyższone stężenia KL-6 oraz jego korelację z rozległością zmian, ciężkością przebiegu choroby i gorszą odpowiedzią na leczenie glikokortykosteroidami w przypadku polekowego przewlekłego śródmiąższowego zapalenia płuc lub rozlanego uszkodzenia pę-

cherzyków płucnych (DAD), natomiast nie stwierdzono wzrostu poziomu tego białka w przypadku reakcji polekowych przebiegających z obrazem organizującego się i eozynofilowego zapalenia płuc oraz reakcji nadwrażliwości (34).

Niektóre badania wykazały, iż produkowane przez pneumocyty typu II białka surfaktantu SP-A oraz SP-D mogą również być markerami polekowego zapalenia/włóknienia płuc, korelując z nasileniem zmian w tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (TKWR) oraz zaburzeniami w badaniach czynnościowych (29).

W różnych pracach poruszana jest kwestia klinicznej przydatności testu stymulacji limfocytów (ang. *drug-induced lymphocyte stimulation test* – DLST), testu hamowania migracji leukocytów (ang. *leukocyte migration test* – LMT) czy testów prowokacyjnych (ang. *drug provocation test* – DPT) (1, 29).

Testy *in vitro* (DLST, LMT) są bezpieczne dla pacjenta, pozwalają na jednoczasową ocenę kilku substancji, ale mogą wykrywać jedynie uczulenie na dany związek. DLST mierzy liczbę uczulonych limfocytów po stymulacji antygenem, zaś LMT wydzielanie cytokin lub chemokin, które hamują migrację fagocytów, przez te pobudzone limfocyty. Wykazano przydatność testów w populacji japońskiej w ocenie polekowych śródmiąższowych chorób płuc w mechanizmie nadreaktywności (dodatni test DLST średnio w 66,9% przypadków) (1, 29). Jednak niektóre leki lub preparaty ziołowe bezpośrednio stymulują limfocyty, dając fałszywie dodatnie wyniki, inne (np. minocyklina) hamują funkcję limfocytów, dając wyniki fałszywie ujemne. Wykazano również małą swoistość DLST u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów z powikłaniami płucnymi po metotreksacie (1).

Testy prowokacyjne (DPT) pokazują odpowiedź kliniczną u chorych uczulonych, ale niosą ze sobą ryzyko nawrotu objawów (29).

Badania czynnościowe układu oddechowego pozwalają na ocenę typu i stopnia zaburzeń w obrębie układu oddechowego (upośledzenia dyfuzji tlenu węgla, zaburzeń o typie restrykcji lub obturacji), co może mieć znacznie przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych i rokowaniu (1, 4).

Badania obrazowe odgrywają istotną rolę w diagnostyce polekowych uszkodzeń płuc, w tym w różnicowaniu z innymi stanami chorobowymi, również we wczesnym okresie, przy braku lub miernym nasileniu objawów klinicznych. Mogą sugerować mechanizm uszkodzenia, pozwalają na ocenę zaawansowania i dynamiki zmian oraz odpowiedzi na leczenie. Bardzo ważna jest możliwość oceny badań wykonanych przed włączeniem podejrzanego leku. Ujawnienie wcześniej istniejących zmian w obrębie układu oddechowego może mieć wpływ na decyzję o doborze optymalnego leczenia i jednocześnie pomóc wykluczyć lub potwierdzić polekową przyczynę stwierdzanych nieprawidłowości. Obecność zmian o charakterze włóknienia czy rozedmy stanowi czynnik ryzyka polekowego uszko-

dzenia płuc. Tacy chorzy wymagają szczególnego nadzoru w trakcie stosowania preparatów niosących ryzyko zaostrzenia lub progresji choroby podstawowej płuc (1).

Nieprawidłowe reakcje polekowe mogą obejmować bardzo wiele stanów patologicznych w obrębie całego układu oddechowego. Badania radiologiczne wykazują niespecyficzne i bardzo zróżnicowane obrazy. W związku z tym jako jedyne nie mogą być podstawą do postawienia ostatecznego rozpoznania. Stwierdzane zmiany odnosi się do znanych, sklasyfikowanych schorzeń, co pomaga w rozpoznawaniu i różnicowaniu (1, 19).

Do wykonywanych badań radiologicznych należą konwencjonalne zdjęcia radiologiczne klatki piersiowej, tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny, scyntygrafia perfuzyjna, a czasem również pozytonowa tomografia komputerowa z użyciem różnych radioizotopów, w tym 18F-fluorodeoksyglukozy lub galu (1, 29).

Tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości (TKWR) jest bardziej czułym badaniem niż przeglądowe zdjęcie klatki piersiowej (RTG). Pozwala na wczesną i dokładną ocenę charakteru uszkodzenia, np. wypełnienie pęcherzyków płucnych, nacieki zapalne, włóknienie. W jednym z badań u chorych z polekowym uszkodzeniem płuc stwierdzono zmiany w TKWR w 100% przypadków, przy 74% uwidocznionych zmian w RTG (19). Zgodność obrazów TKWR z obrazem histopatologicznym w przypadku polekowych chorób płuc wynosi 45% (19).

Płyn z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego (ang. *bronchoalveolar lavage fluid* – BALF) może dostarczyć wskazówek odnośnie patologii choroby oraz pomóc przewidzieć wyniki histopatologiczne, ale przede wszystkim stanowi element diagnostyki różnicowej (1).

BALF daje możliwość postawienia rozpoznania w przypadku zakażeń układu oddechowego w 70-90%, a w 35-70% w przypadku raka płuca lub chłoniaka (3).

Costabel i wsp. w artykule przeglądowym opisali wykorzystanie wyników badania BALF do klasyfikowania klinicznych rodzajów polekowych chorób płuc (35):

1. Komórkowe zapalenie płuc – w badaniu BALF można stwierdzić duży odsetek limfocytów (> 25-50%), ale również neutrofilii i innych komórek. Stosunek limfocytów CD4/CD8 jest często niski.
2. Eozynofilowe zapalenie płuc – charakteryzuje się wysokim odsetkiem eozynofili w BALF (> 25%).
3. Organizujące się zapalenie płuc – BALF zawiera limfocyty, neutrofile, eozynofile i komórki tuczne w różnych proporcjach. Można również zaobserwować piankowate makrofagi i komórki plazmatyczne. Stosunek CD4/CD8 jest często niski.
4. Reakcje cytotoksyczne (ostre śródmiąższowe zapalenie płuc) – w BALF stwierdza się wysoki odsetek granulocytów obojętnochłonnych (nawet > 50%) oraz agregaty atypowych pneumocytów typu II (duże hiperchromatyczne jądra, komórki wielojądrowe), najczęściej odpowiada DAD i wiąże się ze złym rokowaniem.

5. Rozlane krwawienie do pęcherzyków płucnych (DAH) – w BALF widoczne są erytrocyty, makrofagi zawierające hemosyderynę (> 20%).

6. Poamidaronowe uszkodzenie pęcherzyków płucnych – BALF charakteryzuje się obecnością makrofagów zawierających piankową cytoplazmę, co jest związane z kumulacją w ich wnętrzu fosfolipidów.

7. Lipidowe zapalenie płuc – BAL ma wygląd mleczno-oleisty, w cytoplazmie makrofagów pęcherzykowych znajdują się wakuole zawierające lipidy/dodatni wynik barwienia z czerwieni oleistą O. i Sudanem czarnym.

Analizując wyniki BALF należy pamiętać, iż obecność w komórkach np. fosfolipidów, związków złota i innych świadczy jedynie o narażeniu na dany związek chemiczny (amidaron, sole złota) i niekoniecznie jest związana z toksycznością leków (18).

Biopsja płuca przezoskrzelowa (TBLB) oraz biopsja chirurgiczna (videotorakoskopia lub biopsja otwarta) dają możliwość uzyskania dużego materiału do analizy. Wyniki w większości przypadków nie są patognomiczne dla polekowego uszkodzenia płuc, ale w zestawieniu z danymi klinicznymi, badaniami obrazowymi, laboratoryjnymi pozwalają na przeprowadzenie diagnostyki różnicowej, ocenę charakteru i zakresu zmian, czasem na postawienie ostatecznego rozpoznania niepożądanego reakcji polekowej, ocenę rokowania i odpowiedzi na leczenie (1).

Cockerill i wsp. podają, iż u chorych z rozszanymi zmianami śródmiąższowymi w płucach, którzy zostali poddani biopsji chirurgicznej, u 20% wyniki badania histopatologicznego mogły sugerować polekową etiologię zmian (36). Romagnoli i wsp. wykazali w swoim badaniu, iż wyniki przezoskrzelowej biopsji płuca, uznane za prawidłowo pobrane i diagnostyczne, dały w 76% rozpoznanie zmian polekowych (37).

## PODSUMOWANIE

Niepożądane reakcje polekowe mogą dotyczyć wszystkich struktur układu oddechowego, być następstwem różnych mechanizmów patogenetycznych, często złożonych, i stanowić bezpośrednie zagrożenie dla życia i zdrowia chorego. Należy pamiętać, iż każdy lek może wywołać nieprawidłową reakcję zarówno w trakcie, jak i po zakończeniu jego stosowania. Z uwagi na często niespecyficzny obraz kliniczno-radiologiczno-histopatologiczny w diagnostyce różnicowej należy uwzględnić inne choroby i stany, takie jak zaostrzenie istniejącej choroby układu oddechowego, zakażenia (w tym oportunistyczne u chorych z obniżoną odpornością), choroby współistniejące (choroby układowe tkanki łącznej, nowotwory, niewydolność serca). Niezbędne jest również uwzględnienie interakcji lekowych. Wczesna prawidłowa diagnoza niepożądanego reakcji polekowej oraz szybkie wdrożenie odpowiedniego postępowania zwiększają szansę na dobre rokowanie dla chorego.

PIŚMIENNICTWO

1. Kubo K, Azuma A, Kanazawa M: Consensus statement for the diagnosis and treatment of drug-induced lung injuries. *Respiratory investigation* 2013; 51: 260-277.
2. Wiatr E: Niepożądane reakcje polekowe w układzie oddechowym. [W:] Rowińska-Zakrzewska E, Kuś J (red.): *Choroby układu oddechowego*. Warszawa 2004: 457-474.
3. Bauman KA, Chan KM: Drug-Induced Lung Disease. <http://69.36.35.38/accp/pccsu/drug-induced-lung-disease?page=0,3> (dostęp 4.03.2015).
4. Byrd RP: Drug-Induced Pulmonary Toxicity. <http://emedicine.medscape.com/article/1343451-overview> (dostęp 4.03.2015).
5. Cottin V, Bonniaud P: Drug-induced infiltrative lung disease. [In:] Du Bois RM, Richeldi L (eds.): *Interstitial Lung Diseases*. European Respiratory Monograph 46. UK December 2009: 287-318.
6. Camus P, Fanton A, Bonniaud P et al.: Interstitial lung disease induced by drugs and radiation. *Respiration* 2004; 71 (4): 301-326.
7. Raissy HH, Harkins M: Drug-Induced Pulmonary Diseases. <http://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?bookid=689&sectionid=48811440> (dostęp 7.03.2015).
8. Rossenow EC III: The spectrum of drug-induced pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1972; 77(6): 977-991.
9. Pneumotox online: the drug-induced lung diseases. [www.pneumotox.com](http://www.pneumotox.com) (dostęp 2 marca 2015).
10. Hitchen L: Adverse drug reactions result in 250 000 UK admission a year. *BMJ* 2006; 332: 1109.
11. Wu T, Jen M, Bottle A et al.: Ten- year trends in hospital admission for adverse drug reaction in England 1999-2009. *J R Soc Med* 2010; 103: 239-250.
12. Wester K, Jonnson A, Sigset O et al.: Incidence of fatal adverse drug reactions a population based study. *Br J Pharmacol* 2008; 65: 573-579.
13. Davies E, Green C, Tailor S et al.: Adverse drug reaction in hospital in-patients. A prospective analysis of 3695 patient-episodes. *PLoS ONE* 2009; 4(2): e4439.
14. Limper A, Rossenow E: Drug-induced interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 1996; 2: 396-404.
15. Wiatr E: Polekowa i popromienna choroba śródmiąższowa płuc. [W:] Wiatr E, Rowińska-Zakrzewska E, Pirożyński M (red.): *Choroby śródmiąższowe płuc*. Bielsko-Biała 2012: 134-149.
16. Sas-Korczyńska B, Komnata K: Powikłania po radioterapii w płucach. Patomechanizm, objawy kliniczne, leczenie, profilaktyka. <http://www.mp.pl/onkologia/artykuly/specjalne/show.html?id=100531> (dostęp 27.03.2015).
17. Irely NS: Teaching monograph. Tissue reactions to drugs. *Am J Pathol Mar* 1976; 82: 613-647.
18. Flieger DB, Davis WD: Pathologic characteristic of drug-induced lung disease. *Clin Chest Med* 2004; 25: 37-45.
19. Schwaiblmair M, Werner B, Haeckel T et al.: Drug Induced Interstitial Lung Disease. *Open Resp Med J* 2012; 6: 63-74.
20. Azuma A, Kudoh S: High prevalence of Drug-induced Pneumonia In Japan. *JMAJ* 2007; 50(5): 405-411.
21. Wijnen P, Bekers O, Drent M: Relationship between drug-induced interstitial lung diseases and cytochrome P450 polymorphisms. *Curr Opin Pulm Med* 2010; 16: 496-502.
22. Wick JY: Pulmonary Insult: Understanding Drug-Induced Lung Disease. <http://www.pharmacytimes.com/publications/issue/2012/November2012/Pulmonary-Insult-Understanding-Drug-Induced-Lung-Disease> (dostęp 3.03.2015).
23. Siemion-Szcześniak I, Bartoszek I, Bartosiewicz M et al.: Ostre śródmiąższowe zapalenie płuc u chorego na reumatoidalne zapalenie stawów leczonego leflunomidem. *Pneumonol Alerol Pol* 2014; 82: 568-575.
24. Kudoh S, Kato H, Nishiwaki Y et al.: Interstitial lung disease in Japanese patients with lung cancer: a cohort and nested case-control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177(12): 1348-1357.
25. Azuma A, Haigwara K, Kudoh S: Basis of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis in Japanese patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177(12): 1397-1398.
26. Florentino D, Chung L, Zwerner J et al.: The mucocutaneous and systemic phenotype of dermatomyositis patients with antibodies to MDA5(CADM-140): are prospective study. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65(1): 25-34.
27. Kameda H, Takeuchi T: Recent advances in the treatment of interstitial lung disease in patients with polymyositis/dermatomyositis. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2006; 6(4): 409-415.
28. Rossenow EC, Myers JL, Swensen SJ et al.: Drug-induced pulmonary disease: an update. *Chest* 1992; 102: 239-250.
29. Matsuno O: Drug-induced interstitial lung disease: mechanisms and best diagnostic approaches. *Respiratory Research* 2012; 13: 39.
30. Fagan NL, Foral PA, Malesker MA et al.: Therapeutic Update on Drug-Induced Pulmonary Disorders. *US Pharm* 2011; 36(7): HS3-HS8.
31. Ziara D: Surowicze markery w samoistnym włóknieniu płuc. *Pneumonol Alergol Pol* 2007; 75: 268-272.
32. Wagner SA, Metha AC, Laber DA: Rituximab-induced interstitial lung disease. *Am J Hematol* 2007; 82: 916-919.
33. Martin WJ 2nd, Kachel DL, Vilen T et al.: Mechanism of phospholipids in amiodarone pulmonary toxicity. *J Pharmacol Exp Ther* 1989; 251: 272-278.
34. Ohnishi H, Yokoyama A, Yasuhara Y et al.: Circulating KL-6 levels in patients with drug induced pneumonitis. *Thorax* 2003; 58(10): 872-875.
35. Costabel U, Uzaslan E, Guzman J: Bronchoalveolar lavage in drug-induced lung disease. *Clin Chest Med* 2004; 25(1): 25-35.
36. Cockerill M, Wilson W, Carpenter H et al.: Open lung biopsy in immunocompromised patients. *Arch Intern Med* 1985; 145: 1398-1404.
37. Romagnoli M, Bigliuzzi C, Masoni G et al.: The role of transbronchial lung biopsy for the diagnosis of diffuse drug-induced lung disease: a case series of 44 patients. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2008; 25: 36-45.

otrzymano/received: 03.12.2015  
zaakceptowano/accepted: 30.12.2015