



# Polékové poškození plic

**Vladimíra Lošťáková<sup>1</sup>, Milan Kuna<sup>2</sup>, Vítězslav Kolek<sup>1</sup>, Filip Čtvrtlík<sup>3</sup>, Gabriela Vaculová<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Klinika plicních nemocí a tuberkulózy FN a LF UP Olomouc

<sup>2</sup>Oddělení klinické farmacie, Lékárna FN Olomouc

<sup>3</sup>Radiologická klinika FN Olomouc

Léčba různých typů nemocí může být spojena s řadou nežádoucích vedlejších účinků léčiv. Léčiv, které mohou způsobit onemocnění plic, stále přibývá. Je to dáno nejen vývojem nových léků, ale také využitím moderních diagnostických prostředků, které umožňují přesnější vyšetření. Základem diagnostiky polékového poškození je identifikace léku, který s určitou pravděpodobností mohl vyvolat plicní postižení. Najít jej mezi dalšími léky, které pacient užívá a zároveň odlišit polékové poškození od možné exacerbace stávajícího plicního onemocnění, je složité. Mezi nejčastější léčiva, která poškozují plicní parenchym, patří např. amiodaron, cytostatika, imunosupresiva, antibiotika a léky užívané k biologické léčbě systémových onemocnění nebo nádorů. Polékové poškození plic může probíhat akutně nebo subakutně/chronicky. Je zpravidla reverzibilní po vysazení kauzálního léčiva nebo při včasné zahájení terapie. Potíže se neliší od jiných plicních nemocí (kašel, někdy s vykašláváním krve, dechové potíže, dušnost a bolesti na hrudníku). Klinické formy ani radiologické nebo patologické změny, které by svědčily pro specifický fenotyp polékového poškození, nejsou známy. Nejčastěji je patrné postižení intersticia s různými fenotypy intersticiálních plicních procesů (IPP). Polékové postižení plic však může vést i k onemocnění dýchacích cest nebo pleury. Seznam léčiv, které představují riziko plicního onemocnění, je přehledně uveden na [www.pneumotox.com](http://www.pneumotox.com).

**Klíčová slova:** polékové poškození plic, mechanismus účinku léčiv, rizikové faktory, diagnostika, fenotypy intersticiálního plicního postižení.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Vladimíra Lošťáková, Ph.D., [vladimira.lostakova@fnol.cz](mailto:vladimira.lostakova@fnol.cz)  
Klinika plicních nemocí a tuberkulózy FN a LF UP Olomouc  
I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc

Převzato z: Klin Farmakol Farm 2018; 32(4): 21–31  
Článek přijat redakcí: 29. 10. 2018  
Článek přijat k publikaci: 15. 12. 2018



## Drug-induced lung injury

The treatment of various types of diseases can be associated with a number of adverse side effects of drugs. Drugs that can cause lung disease are constantly on the increase. This is due to not only the development of new drugs, but also the use of modern diagnostic means allowing more accurate investigation. The mainstay of diagnosing drug-induced injury is the identification of a drug that, with certain probability, could have induced lung injury. To identify it among other drugs that a patient is taking as well as to distinguish drug-induced injury from a possible exacerbation of an existing lung disease is difficult. The most common drugs that cause injury to the lung parenchyma include amiodarone, cytostatic drugs, immunosuppressants, antibiotics, and those used for biological therapy of systemic diseases or tumours. Drug-induced lung injury may follow an acute or subacute/chronic course. It is usually reversible after withdrawal of the causal drug or with timely initiation of treatment. The complaints do not differ from those in other lung diseases (cough, sometimes with coughing up of blood; breathing difficulties; shortness of breath; and chest pain). Neither clinical types nor radiological or pathological changes suggestive of a specific phenotype of drug-induced injury are known. Most commonly, there is apparent interstitial involvement with various phenotypes of interstitial pulmonary processes (IPP). However, drug-induced lung injury may even lead to airway or pleural disease. A list of drugs that represent a risk of lung disease is available at [www.pneumotox.com](http://www.pneumotox.com).

**Key words:** drug-induced lung injury, mechanism of drug action, risk factors, diagnosis, phenotypes of interstitial lung disorder.

## Úvod

Současná léčba různých typů nemocí je spojena s řadou nežádoucích vedlejších účinků léčiv. Existuje více než 1000 léčiv a chemických látek, které mohou způsobit onemocnění plicního parenchymu, pohrudnice a dýchacích cest. Počet plicních nemocí v souvislosti s užíváním léčiv narůstá. Je to dáno především vývojem nových léčiv, ale také využitím nových a více specifických laboratorních i zobrazovacích metod. Diagnostika polékového postižení plic je poměrně složitá. Spočívá v identifikaci léku, který s určitou pravděpodobností mohl vyvolat plicní postižení a zároveň odlišení polékového poškození od možné exacerbace stávajícího plicního onemocnění. Diagnostiku navíc stěžuje fakt, když pacient současně užívá více léků. Zásadními léčivy,

které poškozují plicní parenchym, jsou např. amiodaron, cytostatika, imunosupresiva, antibiotika a léčiva užívaná k biologické léčbě systémových onemocnění nebo nádorů. Polékové poškození plic může probíhat akutně nebo subakutně/chronicky. Je zpravidla reverzibilní po vysazení kauzálního léku nebo při včasné zahájení terapie. Potíže jsou podobné jako u všech dalších plicních nemocí (kašel, někdy s vykašláváním krve, dechové potíže, dušnost a bolesti na hrudníku). Klinické formy ani radiologické nebo patologické změny, které by svědčily pro jasný fenotyp polékového poškození, nejsou známy. Nejčastěji je patrné postižení intersticia s různými fenotypy intersticiálních plicních procesů (IPP). Polékové postižení plic však může vést i k onemocnění průdušek se vznikem bronchospasmu nebo bronchiolitidy, vyvolat onemocně-

ní pleury nebo indukovat např. lupus erythematoses. Seznam léčiv, které představují riziko plicního onemocnění, je přehledně uveden na [www.pneumotox.com](http://www.pneumotox.com).

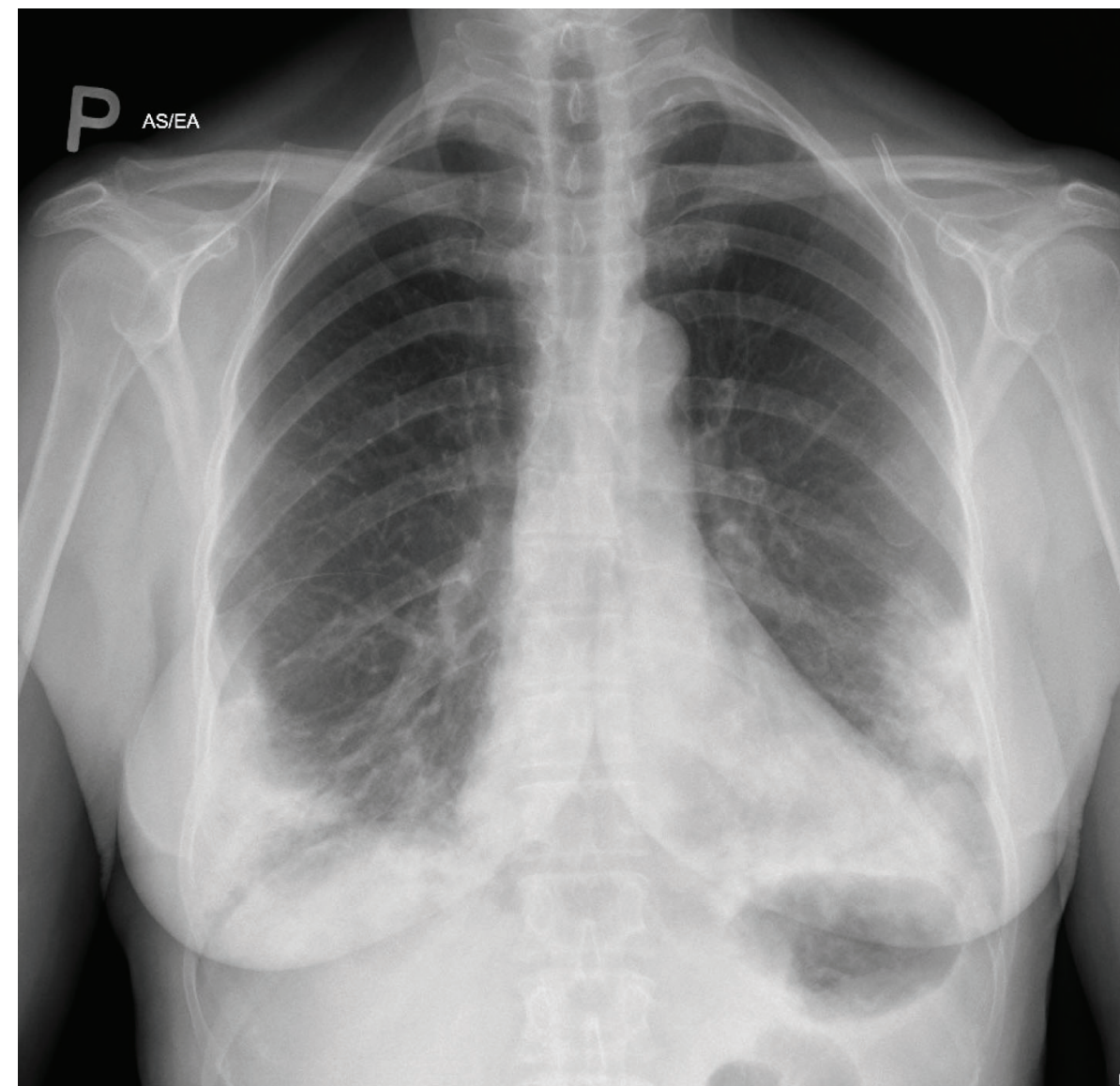
## Definice

Poškození plic vyvolané léky je definováno jako postižení plicního parenchymu, bronchů, plicních cév a pleury, které vzniká v důsledku užívání léků, rostlinných léčivých přípravků, doplňků stravy a ilegálních omamných látek. Je známo přibližně 1 000 léčiv, které mohou vyvolat poškození plic.

Jakákoliv nežádoucí odezva u pacienta, nebo subjektu, kterému byl podán farmaceutický přípravek, se označuje jako nežádoucí účinek (12). Definice nežádoucích účinků je zakotvena v zákoně č. 378/2007 Sb. a ve změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech). Nežádoucím účinkem léčivého přípravku se rozumí odezva na léčivý přípravek, která je nepříznivá a nezamýšlená. Nežádoucí účinky léčivých přípravků se rozlišují zejména na:

- **závažné nežádoucí účinky**, které mají za následek smrt, ohroží život, vyžadují hospitalizaci nebo prodloužení probíhající hospitalizace, mají za následek trvalé či významné poškození zdraví nebo omezení schopností nebo se projeví jako vrozená anomálie či vrozená vada u potomků (§3 odst. 4 písm. a).
- **neočekávané nežádoucí účinky**, jejichž povaha, závažnost nebo důsledek jsou v rozporu s informacemi uvedenými v souhrnu údajů o přípravku u registrovaného léčivého přípravku nebo jsou v rozporu s dostupnými informacemi, například se souborem informací pro zkoušejícího u hodnoceného léčivého přípravku, který není registrován (§3 odst. 4 písm. b) (20).

**Obr. 1.** Skiagram hrudníku v zadopřední projekci u pacientky s amiodarovou plicí. V plicním parenchymu oboustranně více vlevo s maximem dorzobazálně jsou patrná splývající zastínění



## Manifestace a průběh

Latence mezi délkou podávání léčiva a projevem poškození plicní tkáně je velmi variabilní. Může nastat během několika minut (např. u vzni-



ku plicního edému po podání hydrochlorothiazidu) až několika let (např. rozvoj amiodaronem indukované intersticiální pneumonie), nejčastěji však v řádu týdnů až měsíců. Klinický projev se liší podle toho, zda lékové poškození plic vzniká akutně nebo chronicky. Akutní lékové poškození se rozvíjí např. v podobě difuzního alveolárního poškození s/ bez nekardiálního plicního edému, buněčné nespecifické intersticiální pneumonie (NSIP), granulomatózně infiltrativní intersticiální pneumonie nebo obrazem akutní eosinofilní pneumonie, zatímco chronické lékové poškození představuje nejčastěji fibrózní typ nespecifické intersticiální pneumonie, obvyklé intersticiální pneumonie, organizující se pneumonie, deskvamativní intersticiální pneumonie nebo léky indukované sarkoidózy nebo vaskulitidy (12).

### **Mechanismus vzniku a rizikové faktory lékového plicního poškození**

Většina patogenetických mechanismů, kterými dochází k poškození plicní tkáně, není známa, nicméně již bylo popsáno několik mechanismů:

- Nejčastěji se rozvíjí působením reaktivních kyslíkových radikálů mezi plicními buňkami. Příkladem je poškození plic chemoterapeutiky, nejčastěji nitrofurantoinem. Poškození buněk vede k rozvoji zánětlivé reakce se vznikem fibrózy. Působení volných kyslíkových radikálů omezují antioxidanty.
- Přímý cytotoxický vliv na epitelální buňky dýchacích cest včetně alveolů, endotel alveolárních kapilár. Působí tak například bleomycin stimulací fibroblastů.
- Hromadění fosfolipidů v alveolárních makrofázích a buňkách II. typu. Dochází k infiltraci alveolárních makrofágů, které obsahují lamelární

inklúze složené z fosfolipidů. Zvětšuje se jak objem postižených buněk, tak i jejich počet.

- Lékové poškození plic může vzniknout i na imunologickém podkladě. Léčivo může aktivovat buňky imunitního systému jako haptenu nebo imitací antigenu. Může se rozvinout léky indukovaný systémový lupus erythematosus (SLE) s tvorbou antinukleárních protilátek, většinou bez klinických příznaků. U léky indukovaného SLE se tvoří protilátky především proti histonům.

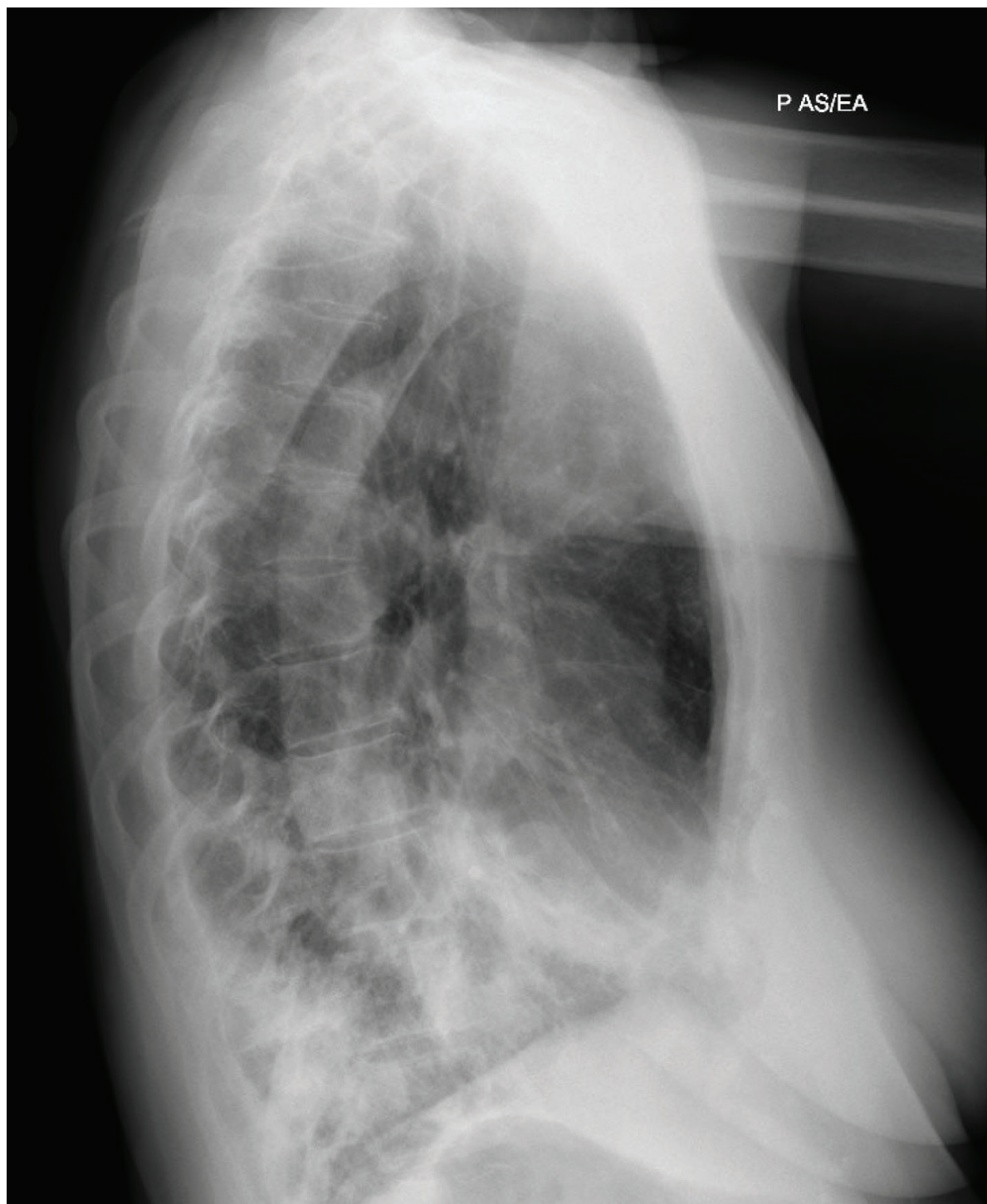
Tyto mechanismy jsou ovlivněny mnoha rizikovými faktory organismu i zevního prostředí, zejména pak genetickou výbavou geny regulujícími metabolismus a imunitní reakce, věkem (nad 60 let), základní patologií plicní tkáně (plicní fibróza, zánětlivé plicní procesy, chirurgické zákroky, inhalace kyslíku, radioterapie), poškozením ledvin a interakcí s doprovodnými léčivy (12, 18).

Často je problematické rozlišení mezi lékovým poškozením a exacerbací základního onemocnění, navíc klinický typ onemocnění není charakteristický pro konkrétní léčivo. Jedno léčivo může způsobit více klinických projevů poškození a jeden klinický projev může být způsoben více léčivy.

### **Epidemiologie**

Údaje o incidenci lékového plicního poškození nejsou přesně známy. Vyskytují se zhruba mezi 4,1 a 12,4 případy/milion/rok. V případě IPP představují 3 až 5 %. Incidence i prevalence se liší u různých skupin léčiv. Některá léčiva mohou v určitých skupinách subjektů vyvolat lékové poškození plic až ve 40 % případů. Zvýšené riziko je u kuřáků a pacientů s onemocněním plic. Může záviset na věku, dávce

**Obr. 2.** Skiagram hrudníku v bočné projekci u pacientky s amiodaronovou plící. V plicním parenchymu jsou patrná splývající zastínění s maximem dorzobazálně



podaného léčiva nebo aplikaci několika léčiv s podobným účinkem současně. Nejčastěji udávanými jsou cytostatika, antirevmatika, amiodaron a antibiotika. Léčiva působí řadou různých mechanismů účinku na plicní tkáň a imunitní systém, proto mohou způsobit jakýkoliv fenotyp postižení, který se vyskytuje u všech IPP. Žádný typický radiologicko-patologický vzorec pro lékové poškození plic zjištěn nebyl. Nicméně závažnost lékového postižení odpovídá fenotypu IPP. V některých studiích byla zaznamenána míra úmrtnosti nad 50 %.

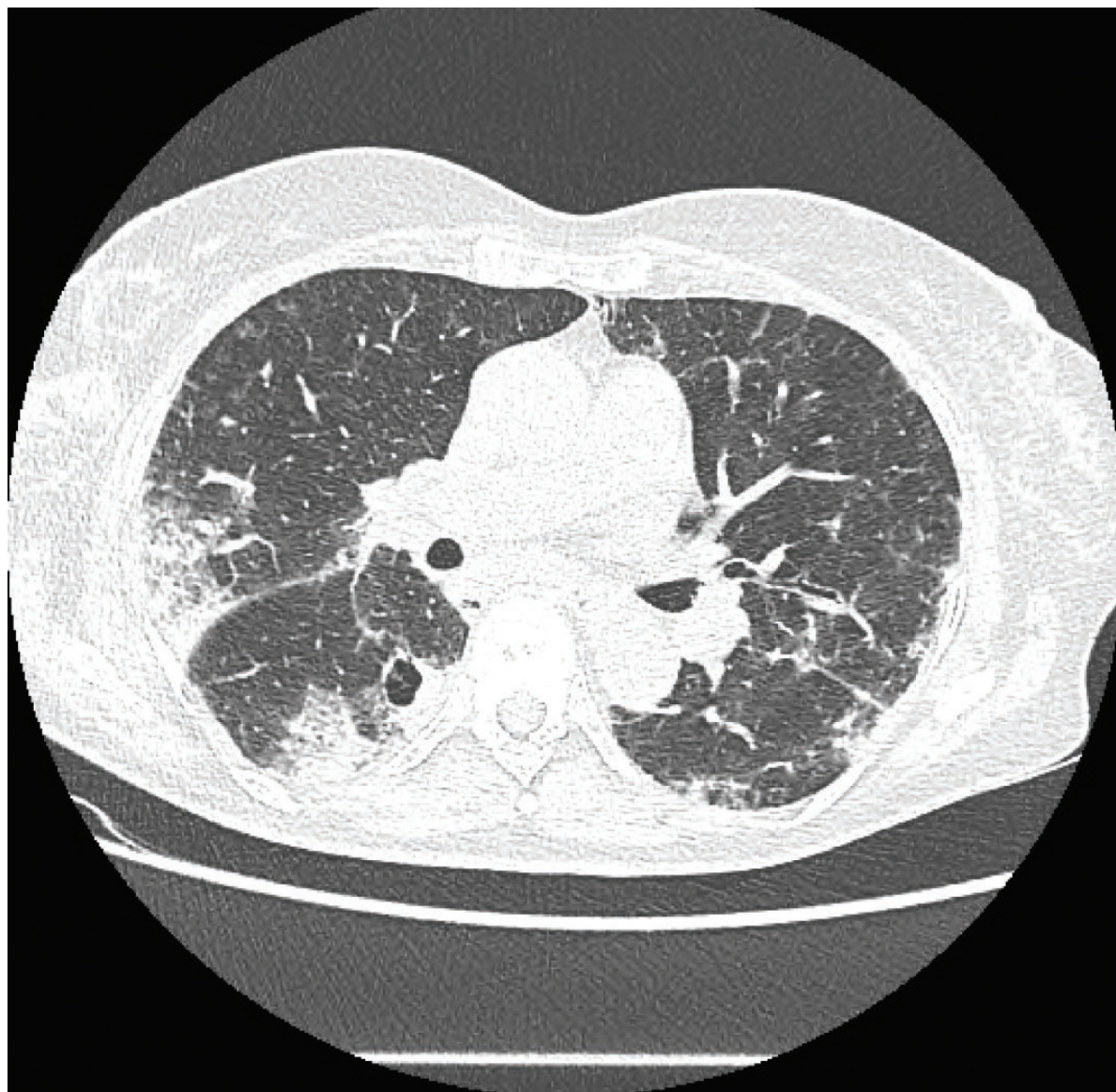
### Stanovení diagnózy

Stanovení diagnózy lékového postižení zahrnuje širokou diferenciálně-diagnostickou rozvahu. Důležitým údajem je známá expozice danému léku, doba jeho užívání a radiologicko-patologický vzorec postižení plic a především vyloučení jiného plicního procesu. Pro lékové poškození plic může svědčit i zmírnění nebo dokonce vymizení příznaků a ústup radiologických změn.

**Klinický obraz** lékového poškození plic odpovídá především fenotypu plicního postižení. Pomocí klinických nálezů a celé řady pomocných vyšetřovacích metod je důležité vyloučit onemocnění, jejichž projevy jsou podobné lékovému poškození plic. Příznaky jako jsou kašel, dušnost, bolesti na hrudníku provází většinu onemocnění plic a pleury, ale mohou být známkami jiného onemocnění (srdeční selhávání, renální insuficience) a velmi často projevem infekcí, které jsou způsobené atypickými patogeny (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* nebo *Legionella*), mykobakteriemi nebo plísňovými organismy.

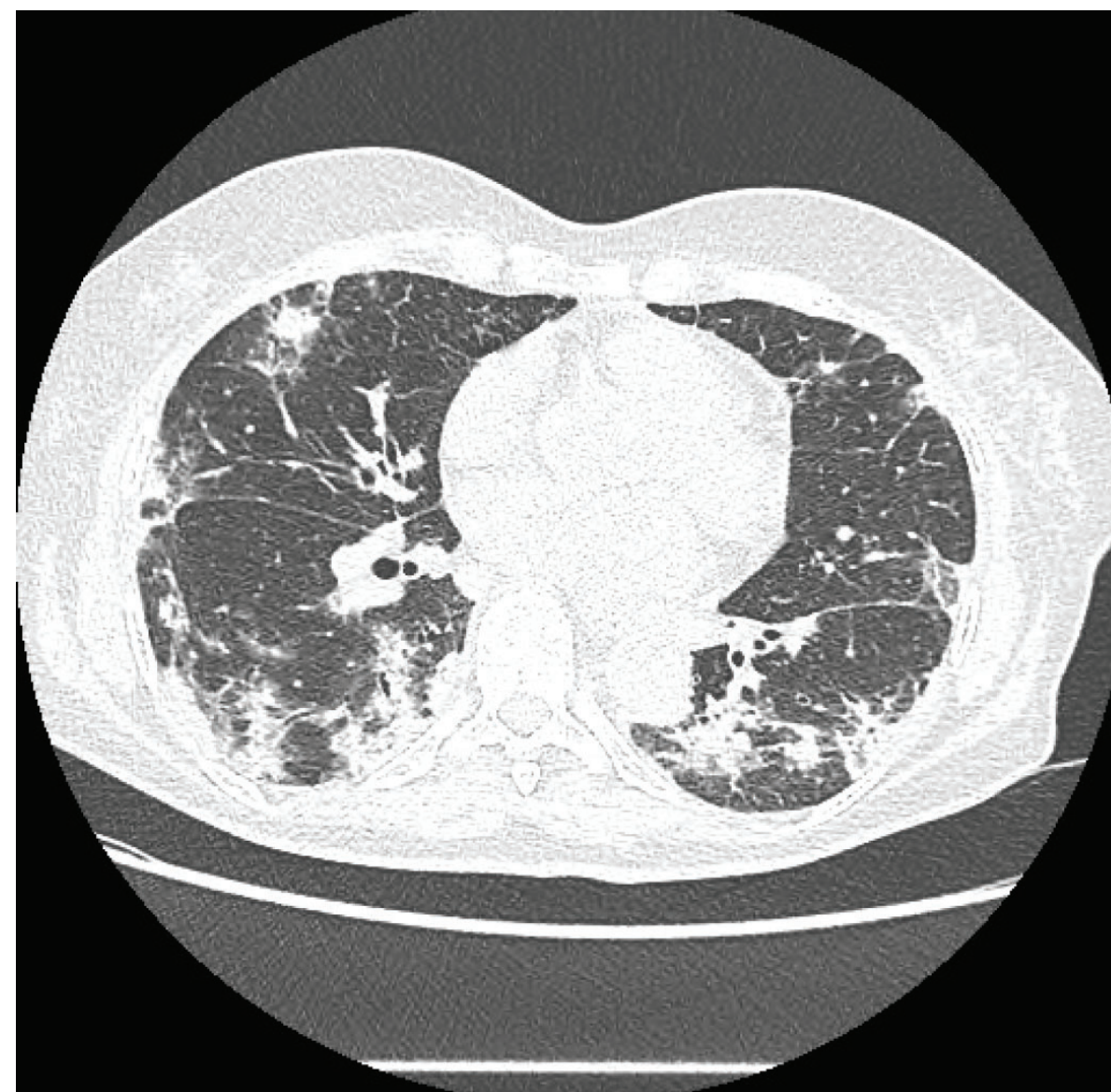
V rámci **vyšetření anamnézy** pacienta je nutné zjistit souvislosti mezi příznaky onemocnění a užíváním léku (doba užívání léku, dávkování,

**Obr. 3.** HRCT plic prokazuje oboustranně skvrnitě až splývající opacity mléčného skla



změna chronických příznaků při užívání léku, změny v symptomech po vysazení léku). V případě akutního respiračního selhání je nutné včas rozpoznat souvislost s možnou odpovědí na léky.

**Obr. 4.** HRCT plic prokazuje oboustranně skvrnitě až splývající opacity mléčného skla



**Fyzikální vyšetření** je důležité pro stanovení diagnózy polékového poškození. Součástí je vyšetření vitálních funkcí, saturace kyslíku v krvi, zjištění slizničních a kožních změn, vyšetření periferních uzlin a podrobné vyšetření



hrudníku především poslechem a poklepem, kdy mohou být přítomny vedlejší dýchací fenomény nejčastěji chrůpky, pískoty nebo krepitus a změny v poklepové diferenci.

### Diagnostický postup při vyšetření polékového poškození plic

V diagnostice onemocnění je kromě **anamnézy a klinického vyšetření** nutná celá řada vyšetřovacích postupů, včetně laboratorní analýzy, zobrazovacích metod, funkčního vyšetření plic aj.

#### Laboratorní vyšetření

K vyloučení nespecifické zánětlivé odpovědi nebo alergické reakce je důležité vyšetření sedimentace erytrocytů, krevního obrazu, biochemie včetně CRP, laktátdehydrogenázy (LD) a dalších specifických hodnot. Alergická reakce může způsobit zvýšení počtu eosinofilů v diferenciálním rozpočtu periferní krve. Vyšetřením krevních plynů můžeme prokázat hypoxemickou respirační insuficienci.

#### Zobrazovací metody

Radiologický nálezn bývá různorodý. Před podáním léku, u kterého předpokládáme možný vznik polékového poškození plic (např. amiodaron), je vhodné doplnit alespoň skiagram hrudníku. Pro polékové postižení může svědčit nálezn lokalizovaného plicního zastínění, výpotku, pneumotoraxu nebo zvětšených uzlin v mediastinu. Nejčastějším nálezem jsou změny odpovídající intersticiálnímu plicnímu postižení nebo difuznímu alveolárnímu poškození (DAD). Tyto změny se přesněji zobrazí pomocí HRCT plic. Již existující intersticiální plicní postižení plic s fibrózou se snížením plicních funkcí v anamnéze je jedním z rizikových faktorů vzniku polékového poškození. Příklad polékového plicního postižení u pacientky s amiodarono-

vou plicí ukazují obrázky 1 a 2 (skiagram hrudníku v zadopřední a bočné projekci) a 3 až 6 (HRCT plic).

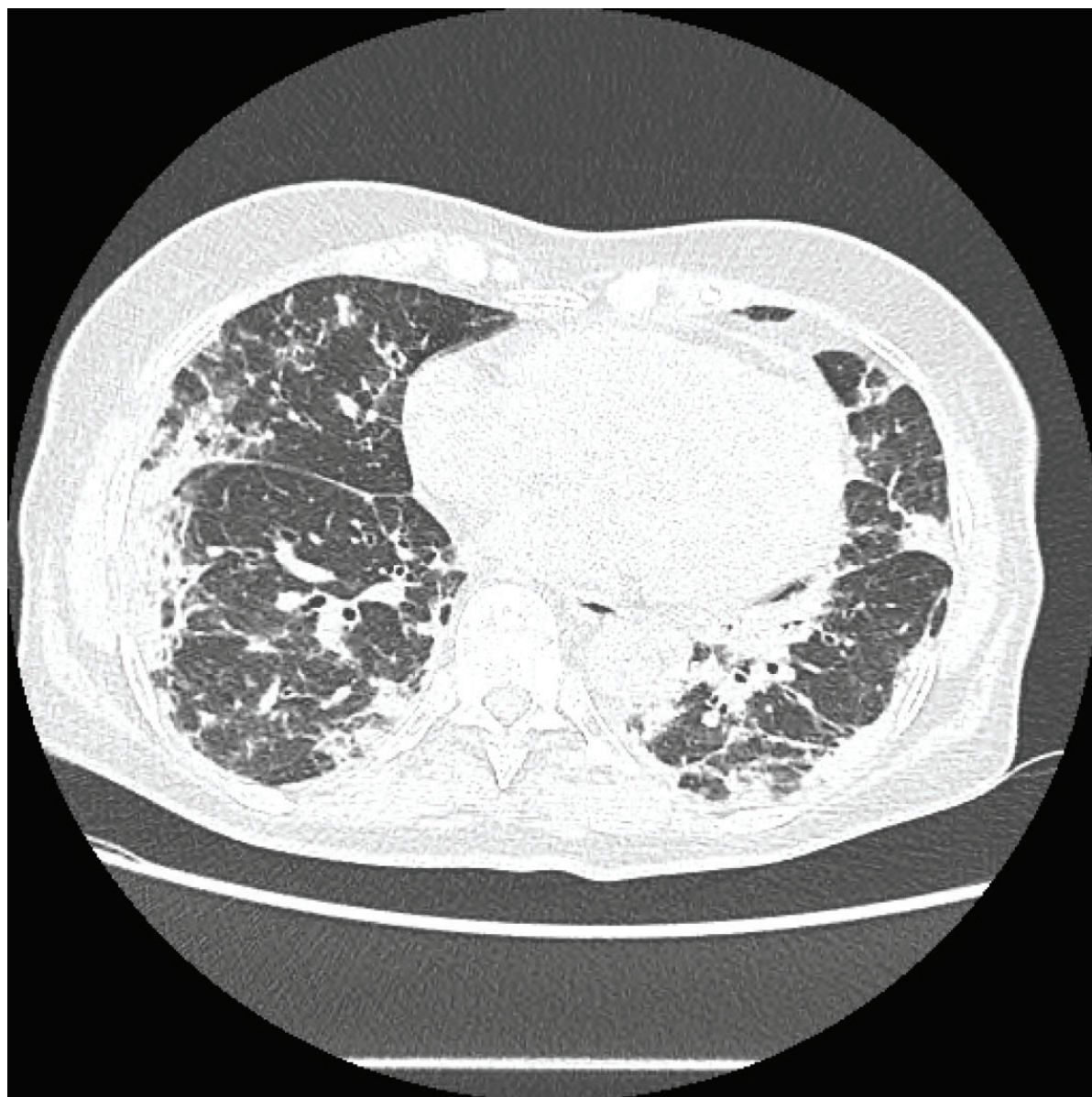
**Funkční vyšetření plic** prokáže nejčastěji restriktivní ventilační poruchu a snížení plicní difuze.

**Bronchoalveolární laváž** (BAL) s vyšetřením bronchoalveolární tekutiny (BALTe) nemůže přímo stanovit definitivní diagnózu polékového poškození plic. Má však klíčovou roli v diferenciální diagnostice IPP, kde v několika případech může přispět k určení diagnózy IPP bez histologické verifikace (např. plicní histiocytóza z Langerhansových buněk, plicní alveolární proteinóza, malignity nebo syndromy s difuzní alveolární hemoragií). Výsledky získané z BAL mohou predikovat histopatologický nálezn. Důležitou součástí je mikrobiologické vyšetření tekutiny na bakteriologii, mykologii, průkaz *M. tuberculosis* (kultivace, mikroskopie, PCR) a vyloučení oportunních infekcí.

Při podezření na polékové poškození plic je cytologické vyšetření BALTe přínosné. Podle výsledků je možné klasifikovat polékové plicní postižení do několika typů.

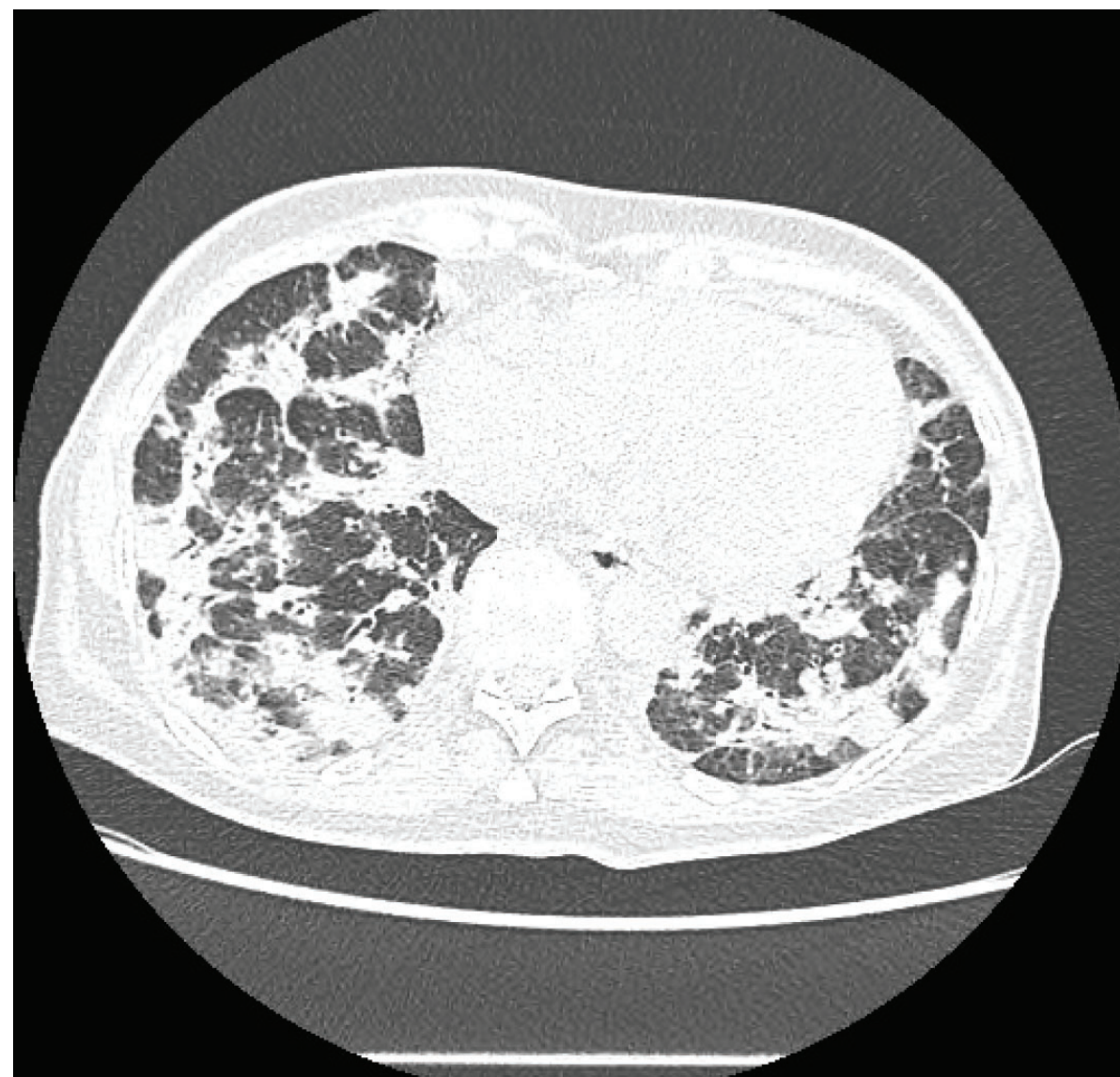
Nejčastějším typem je **celulární pneumonie**, která odpovídá klinickému typu hypersensitivní pneumonie, stanoveného na základě klinických radiologických a histopatologických nálezů. Tato forma je charakterizována zvýšeným počtem lymfocytů, jejichž procentuální zastoupení v diferenciálním rozpočtu buněk dosahuje až > 50 %. Tzv. lymfocytární alveolitida (procentuální zastoupení lymfocytů nad 15 % v diferenciálním rozpočtu) bývá přítomna např. po užívání methotrexátu, cyclofosfamidu, azathioprinu, bleomycinu, vincristinu, nitrofurantoinu, minocyklinu, solí zlata, sulfasalazinu, amiodaronu, acetobutolu, atenololu, propranololu, flecainidu, diphenylhydantoinu nebo

**Obr. 5.** HRCT plic prokazuje oboustranně skvrnité až splývající opacity mléčného skla bazálně přecházející v konsolidace



nilutamidu. Při flow-cytometrickém vyšetření subpopulací T lymfocytů bývá poměr CD4+/CD8+ lymfocytů u polékového postižení zpravidla snížený. Tento poměr se vyskytuje např. po azathioprinu, vincritinu,

**Obr. 6.** HRCT plic prokazuje oboustranně skvrnité až splývající opacity mléčného skla, které v oblasti bazálních partií přecházející v konsolidace. Nález nejspíše odpovídá fenotypu organizující se pneumonie



solích zlata, amiodaronu, acebutolu, atenololu, propanololu, flecainidu, nilutamidu a minocyklinu. Výjimkou je methotrexát, kde je popisován normální nebo lehce zvýšený poměr.

Procento neutrofilů bývá někdy zvýšené. Zvýšený počet neutrofilů může korelovat s tíží onemocnění, někdy je zvýšené i procentuální zastoupení eosinofilů.

V případě **eosinofilní pneumonie** v diferenciálním rozpočtu BALTe zpravidla vidíme zvýšený počet eosinofilů. Hodnota eosinofilů nad 25 % je považována za signifikantní, absence eosinofilů diagnózu EP spíše vylučuje. U některých hodnocených subjektů bývá přítomen i různý stupeň lymfocytózy nebo zvýšení neutrofilů. Tyto nálezy nejsou ale specifické.

Diferenciální rozpočet buněk bývá u **organizující se pneumonie** značně variabilní. Je možné pozorovat zvýšení všech buněčných typů, nejvíce lymfocytů, méně neutrofilů, eosinofilů a mastocytů. Bývají přítomny pěnivé makrofágy a příležitostně i plazmatické buňky. Převažují CD8+T lymfocyty, poměr CD4/CD8 T lymfocytům tedy snížený. Zvýšení lymfocytů je patrné oproti idiopatické plicní fibróze (IPF). Při srovnání s EP je zastoupení eosinofilů nižší.

Při **cytotoxické reakci**, která je nejčastěji navozena cytotoxickými léky a odpovídá histologickému fenotypu DAD, bývá přítomno obrovské množství neutrofilů.

**Difúzní alveolární hemoragie (DAH)** se může se projevit makroskopicky při krvavém zbarvení tekutiny nebo okultně přítomností siderofágů (makrofágů s rezavě hnědými granuly hemosiderinu). Amiodaronová toxicita se projeví nálezem typických makrofágů, které obsahují pěnivou cytoplazmu, která je schopna akumulovat fosfolipidy (povrchově aktivní látky). Nález však není zcela specifický, podobné makrofágy je možné vidět u pacientů bez polékového **poškození amiodaronem**. Asi 80 % pacientů s amiodaronovou plící má zvýšený počet lymfocytů (lymfocytární alveolitidu) s převažujícími CD8+T lymfocyty. Tento nález

**Tab. 1.** Jednotlivé typy alveolitydy v BALTe u polékového plicního postižení v závislosti na typu léku (12)

| Zvýšení lymfocytů                                                                                                                                                                                                                     | Zvýšení neutrofilů                               | Zvýšení eosinofilů                                                                                     | DAH                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Methotrexát<br>Cyclofosamid<br>Azathioprin<br>Bleomycin<br>Vincristin<br>Nitrofurantoin<br>Minocyklin<br>Soli zlata<br>Sulfasalazin<br>Amiodaron<br>Acebutol<br>Atenolol<br>Propanolol<br>Flecainid<br>Diphenylhydantoin<br>Nilutamid | Bleomycin<br>Busulfan<br>Minocyclin<br>Amiodaron | Bleomycin<br>Nitrofurantoin<br>Cotrimoxazol<br>Penicilin<br>Sulfasalazin<br>Minocyklin<br>L-tryptophan | D-penicilamin<br>Amphotericin-B<br>Cytostatika |

je při podezření na poškození amiodaronem důležitým ukazatelem. Poměr CD4/CD8 je tedy snížený na rozdíl od intersticiálních změn při revmatickém postižení, kdy je tento index zvýšený. U některých pacientů může být přítomna i neutrofilní alveolitida. Jednotlivé typy alveolitydy v BALTe u polékového plicního postižení v závislosti na typu léku ukazuje tabulka 1.

Histopatologické vyšetření je možné přímým odběrem vzorku při bronchoskopii nejčastěji pomocí kryobiopsie nebo chirurgického odběru vzorků. Histopatologický obraz je různorodý. U akutního poléko-



vého postižení je to nečastěji obraz DAD, DAH, NSIP, granulomatózního zánětu, akutní eosinofilní pneumonie, DAD a OP. U subakutního a chronického postižení je častý obraz NSIP, plicních infiltrátů, Deskvamativní intersticiální pneumonie (DIP), léky indukované granulomatózy nebo vaskulitidy. Nejčastější histologické nálezy jsou podrobně popsány v tabulce 2.

### Klinické projevy a jejich charakteristika

Pro lékové plicní postižení nejsou charakteristické specifické klinické nálezy. Podobně jako u ostatních respiračních onemocnění jsou léková plicní postižení diagnostikována na základě klinického vyšetření, zobrazovacích metod a histologických nálezů, které jsou obdobné jako u jiných intersticiálních plicních procesů (IPP). Tabulka 2 uvádí hlavní oblasti postižení, typy klinických onemocnění a odpovídající histologickou diagnózu.

### Intersticiální pneumonie

Je nejčastějším typem lékového plicního postižení. Léková intersticiální pneumonie by měla být odlišena od jiných difuzních plicních procesů, jako např. idiopatické intersticiální pneumonie, postižení plic u systémových nemocí, akutní a chronické formy hypersenzitivní pneumonie, eosinofilní pneumonie, akutního poškození plic (ALI) / syndromu akutní dechové tísně (ARDS) a pneumocystové pneumonie (PCP). Je obtížné určit, zda nový nález zjištěný radiologickým vyšetřením je výsledkem primární nemoci nebo může být v rámci lékového poškození. Nově byla popsána intersticiální pneumonie také po NOAC: dabigatranu a apixabanu (11, 23, 26). Typy lékové intersticiální pneumonie v závislosti na typu léku ukazuje tabulka 3.

### Plicní edém

Akutním projevem nežádoucích účinků léků je akutní poškození plic (ALI) s možným rozvojem ARDS. Dále existuje celá řada léčiv, která vede ke vzniku nekardiálního plicního edému, jako jsou cytostatika, imunosupresiva, antimykotika aj. (např. vznikem uremické plíce při selhání ledvin). Pokud však má léčivo přímo vliv na kardiovaskulární systém a výsledkem je snížení funkce levé komory, vzniká kardiální plicní edém. Léčiva, která mohou indukovat klinický typ plicního edému podobný kardiálnímu edému plic, jsou např. alfa-mimetika, beta-blokátory, kalciové blokátory, náhrady plasmy (albumin aj). Léky vyvolávající ALI s/bez ARDS jsou např. cytostatika, léky používané při biologické léčbě, antirevmatika, amiodaron aj. Léčiva, o kterých bylo zjištěno, že mohou vyvolat kardiální nebo nekardiální plicní edém jsou uvedeny v tabulkách 4–6.

### Léky indukovaná eosinofilní pneumonie (EP)

Plicní procesy s eosinofilií jsou skupinou intersticiálních nemocí, pro které je společný průkaz eosinofilie v periferní krvi, radiologické infiltráty a histologický průkaz eosinofilních infiltrátů. Všechna kritéria nemusí být vyjádřena. Nemoc se klinicky manifestuje dušností, kašlem, mohou se objevit i celkové symptomy (teploty, bolesti kloubů, váhový úbytek). V cca 60 % případů může být astma. EP se může vyvinout jako akutní typ (AEP), nebo subakutní/chronický typ (CEP). Je obtížné rozlišit léčivy indukovanou EP od jiného akutního nebo chronického plicního onemocnění. V některých případech je obtížné identifikovat léčivo, které vedlo ke vzniku lékové EP. U některých pacientů s lékovou AEP se přibližně týden po objevení příznaků nezvýší počet eozinofilů v periferní krvi, zatímco u většiny pacientů s lékovou CEP se recentně zvyšuje periferní počet eozinofilů a IgE. U pacientů s lékovou

**Tab. 2.** Hlavní klinické a histologické syndromy polékových intersticiálních plicních procesů (IPP)

| Oblast postižení             | Klinický typ onemocnění                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Histologická diagnóza                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Oblast alveolů a intersticia | Akutní poškození plic (ALI) s/bez Syndromu akutní dechové tísně (ARDS)/                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Difuzní alveolární poškození (DAD)                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                              | Idiopatické intersticiální pneumonie (IIP)<br><i>Akutní intersticiální pneumonie (AIP)</i><br><i>Idiopatická plicní fibróza (IPF)</i><br><br><i>Nespecifická intersticiální pneumonie (NSIP)</i><br><i>Deskvamativní intersticiální pneumonie (DIP)</i><br><i>Kryptogenní organizující se pneumonie (COP)</i><br><i>Lymfocytární intersticiální pneumonie (LIP)</i> | <br><i>Difuzní alveolární poškození (DAD)</i><br><i>Obraz obvyklé intersticiální pneumonie (UIP)</i><br><i>Nespecifická intersticiální pneumonie (NSIP)</i><br><i>Deskvamativní intersticiální pneumonie (DIP)</i><br><i>Organizující se pneumonie (OP)</i><br><br><i>Lymfocytární intersticiální pneumonie (LIP)</i> |
|                              | Eosinofilní pneumonie (EP)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Eosinofilní pneumonie (EP)                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                              | Hypersenzitivní pneumonie (HP)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Hypersenzitivní pneumonie (HP)                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                              | Plicní granulomatózy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Granulomatózní zánět                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                              | Plicní edém                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Plicní edém                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                              | Plicní alveolární proteinóza                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Plicní alveolární proteinóza                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Dýchací cesty                | Astma                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Astma                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                              | Bronchiolitis obliterans syndrom (BOS)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Bronchiolitis obliterans syndrom (BOS)                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Plicní cévy                  | Vaskulitida                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Vaskulitida                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                              | Plicní hypertenze                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Plicní hypertenze                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                              | Plicní venookluzivní nemoc                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Plicní venookluzivní nemoc                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Pleura                       | Pleuritida                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Pleuritida                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

**Tab. 3.** Typy polékové intersticiální pneumonie a související léčiva (12, 16)

| Typy polékové intersticiální pneumonie                                                      | Související léčiva                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Akutní intersticiální pneumonie/difuzní alveolární poškození (AIP/DAD)                      | amiodaron, cyclofosfamid, gefitinib, erlotinib, cetuximab, panitumumab, methotrexát aj.      |
| Organizující se pneumonie/obliterující bronchiolitida s organizující se pneumonií (OP/BOOP) | bleomycin, methotrexát, cyclofosfamid, soli zlata, amiodaron, sulfasalazin, penicillamin aj. |
| Nespecifická intersticiální pneumonie (NSIP)                                                | amiodaron, methotrexát, penicillamin, soli zlata, hydralazin                                 |
| Hypersenzitivní pneumonie (HP)                                                              | gefitinib aj.                                                                                |

**Tab. 4.** Léčiva, která způsobují kardiální edém plic (12)

|                                                            |
|------------------------------------------------------------|
| 1. alfa-mimetika (adrenalin, noradrenalin, fenylefrin aj.) |
| 2. beta-blokátory (propranolol, metoprolol, atenolol aj.)  |
| 3. kalciové blokátory (verapamil, diltiazem, nifedipin)    |
| 4. náhrady plasmy (albumin aj.)                            |
| 5. kortikoidní hormony                                     |

EP jsou radiologicky patrné pruhovité okrsky plicních konsolidací společně s opacitami mléčného skla. Léky indukující EP jsou uvedeny v tabulce 7.

### Postížení dýchacích cest

Léky indukované astma nebo bronchospasmus můžeme obecně rozdělit do tří typů podle vyvolávající příčiny: (a) astmatické ataky indukované beta-blokátory, (b) astmatické záchvaty indukované NSAID, které vznikají například při aspirinem indukovaném astmatu a (c) astmatické záchvaty vyvolané inhalací řady substancí, které mohou vyvolat astma jako choroby z povolání (12).

**Tab. 5.** Léčiva, která způsobují nekardiální edém plic (12, 16)

|                                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. cytostatika (cytarabin, gemcitabin, interleukin-2, mitomycin, pentostatin, tretinoin, arsen trioxid, vinblastin) |
| 2. imunosupresiva (methotrexát, muromonab)                                                                          |
| 3. antimykotika (amphotericin B)                                                                                    |
| 4. léčiva v pneumologii (epoprostenol, oxid dusnatý)                                                                |
| 5. diuretika (acetazolamid, hydrochlorothiazid)                                                                     |
| 6. psychofarmaka (tricyklická antidepresiva, fenothiaziny)                                                          |
| 7. analgetika (acetylsalicylová kyselina, morfin)                                                                   |
| 8. kontrastní látky                                                                                                 |
| 9. ostatní (oxytocin, protamin, narkotika-heroin, paraquat)                                                         |

### Plicní cévní léze

#### Tromboembolická plicní nemoc (TEN)

Estrogenní přípravky a perorální antikoncepce podporují koagulaci krve, proto je jejich použití považováno za rizikový faktor pro vznik TEN.



**Tab. 6.** Léčiva, která způsobují Syndrom akutní dechové tísně (ARDS)/Akutní poškození plic (ALI) (12, 16)

|                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. cytostatika (cytarabin, vinca alkaloidy, gefitinib, erlotinib, cetuximab, panitumumab, fGM-CSF) |
| 2. biologická léčiva/antirevmatika (infliximab, etanercept, adalimumab)                            |
| 3. ostatní (amiodaron, nitrofurantoin, talek)                                                      |

Také užívání léčiv pro léčbu psychiatrických poruch včetně schizofrenie může být spojeno s výskytem TEN.

### Difuzní alveolární krvácení

Difuzní alveolární krvácení vyvolané léčivou se vyskytuje během užívání antitrombotických léčiv, jako jsou antikoagulanty, antiagregancia a trombolytika nebo jako komplikace vaskulitidy související s přítomností protilátek proti neutrofilům (ANCA).

### Plicní hypertenze (PH)

Léčivou indukovaná PH je zařazena do kategorie plicní arteriální hypertenze (PAH). Asi 10 % PAH je způsobeno léčivou.

### Pleurální postižení vyvolané léčivou

Pleurální postižení indukované léčivou je vzácné. Může se manifestovat v podobě pleurálního výpotku, pleuritidy s teplotami nebo bolestmi na hrudníku nebo ztlustěním pleury. Je známo více než 40 léčiv, které mohou tato onemocnění vyvolat, a jejich počet se nadále zvyšuje. Léčivou indukované pleurální postižení se vyvíjí samostatně nebo může vznikat společně s jinými patologickými stavy, jako je léčivou indukovaný lupus

**Tab. 7.** Léčiva, která způsobují eosinofilní pneumonii (1)

|                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. analgetika (diklofenak, naproxen, acetylsalicylová kyselina, paracetamol)         |
| 2. antirevmatika (methotrexát, azathioprin, penicilamin, sulfasalazin, soli zlata)   |
| 3. antibiotika (peniciliny, cefalosporiny, clarithromycin, minocyclin, levofloxacin) |
| 4. antiepileptika (carbamazepin, fenytoin)                                           |
| 6. antidepresiva (imipramin)                                                         |
| 7. antihypertenziva (captopril)                                                      |
| 8. antiarytmika (amiodaron)                                                          |
| 9. diuretika (hydrochlorothiazid)                                                    |
| 10. ostatní (G-CSF-filgrastim, propylthiouracil, simvastatin, kontrastní látky)      |

**Tab. 8.** Rizikové faktory pro poškození plic amiodaronem (15)

|                   |                                                |
|-------------------|------------------------------------------------|
| 1. pohlaví        | muž                                            |
| 2. věk            | nad 40 let                                     |
| 3. zdravotní stav | abnormální nález RTG hrudníku                  |
|                   | plicní operace, CHOPN, snížená funkce plic     |
|                   | zvýšená koncentrace vdechovaného kyslíku       |
| 4. dávka          | použití jodové kontrastní látky                |
|                   | do 200 mg/den je riziko 0,1–0,5 %              |
|                   | nad 500 mg/den je riziko 5–15 %                |
|                   | nad 1200 mg/den je riziko 50 %                 |
|                   | závažnost poškození plic je na dávce nezávislé |



nebo vznik akutní intersticiální pneumonie. Lupus indukovaný řadou léčiv má podobné příznaky, fyzikální a laboratorní nálezy jako systémový lupus erythematosus (SLE), který je charakterizován teplotami, kožními změnami, artralgií a pozitivitou antinukleárních protilátek (ANA). Pleuritida indukovaná biologickými léky, včetně inhibitorů tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF $\alpha$ ) výrazně narůstá a představuje více než polovinu pleuritidy, která je navozená léčivý (12).

### Postižení dechového centra a myopatie

Léčivý indukované poruchy dýchacího centra a neuropatie/myopatie jsou typy léčivý navozených respiračních poruch a většinou nespádají do typických fenotypů polékového plicního postižení. Na polékové poškození dechového centra je nutné pomýšlet, pokud je přítomna hyperkapnie. Na centrální nervový systém působí anestetika, analgetika, hypnotika, sedativa a psychotropní léčiva, která mohou potlačit dechové centrum. Současné postižení plicního parenchymu nemusí být přítomno. Vznik myastenien může být vyvolán penicilaminem, aminoglykosidovými antibiotiky, prokainamidem a polymyxinem B.

### Charakter plicního postižení v závislosti na typu léčiva

**Plicní postižení při léčbě amiodaronem**, tzv. amiodaronová plíce (AP), je způsobeno dlouhodobým podáváním amiodaronu, při kterém se v řadě tkání (štítná žláza, oči, plíce) hromadí samotné léčivo a jeho metabolit desethylamidaron. Dochází k toxickému poškození plic s poruchou endogenního fosfolipidového katabolismu. V plicním parenchymu dochází ke kumulaci těchto produktů a ke vzniku sekundární zánětlivé reakce. Incidence AP závisí na kumulativní dávce léčiva a pohybuje se v rozmezí 0,1–50 %. Onemocnění

se projevuje subakutním/chronickým polékovým postižením po delší době užívání léčiva (týdny až léta). Radiologický nález je pestrý. Časté jsou difúzní infiltráty, jednostranné ohraničené postižení s noduly, případně s retikulacemi a pruhovitými opacitami, které svědčí pro plicní fibrózu. Rizikové faktory vzniku AP jsou uvedeny v tabulce 8.

Výskyt poškození plic po amiodaronu je závislý na podávané dávce. Projevuje se suchým kašlem, námahovou dušností, nízkou difúzní kapacitou plic (pokles o více než 15 %) a přítomností pěnových makrofágů v tekutině bronchoalveolární laváže. Amiodaron poškozuje plíce několika mechanismy, které se mohou, ale nemusí, u pacienta manifestovat:

- cytotoxicita na alveolárních epitelálních buňkách, kapilárních endotelálních buňkách a fibroblastech
- nerovnováha Th1 a Th2 buněk
- produkce TNF- $\alpha$  a TGF- $\beta$  alveolárními makrofágy
- angiotensin II-indukovaná apoptóza alveolárních epitelálních buněk (15)

### Cytostatika a imunomodulační léčiva

Výskyt polékového poškození plic při podávání cytostatik a imunomodulačních léčiv je přehledně uveden v tabulkách 9, 10 a 11.

Nabídka cytostatik, zejména molekulárně cílených, se stále rozšiřuje. Gefitinib a erlotinib jsou inhibitory tyrozinkinázy receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR-TKI) s indikací léčby nemalobuněčného karcinomu plic. Incidence polékového IP po gefitinibu v postmarketingové fázi hodnocení byla 5,8 %. U erlotinibu se polékové IP rozvinulo u 4,5 % pacientů, 1,57 % zemřelo, nejčastěji s rozvojem difúzního alveolárního postižení. K exacerbaci IPP došlo zpravidla do 1 měsíce od zahájení léčby. Rizikovými faktory byly



**Tab. 9.** Projevy a četnost poškození plic cytostatiky (12, 16, 21)

| Cytostatikum                   | Množství reportů | A | B | C | D | E | F | G | H | I | J | K | L | M | N | O | P |
|--------------------------------|------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| <b>Alkylační cytostatika</b>   |                  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| Bendamustin                    | +                |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   | 1 |
| Busulfan                       | +++              |   | 1 |   |   |   | 1 | 3 |   |   |   |   |   |   |   | 1 |   |
| Cyclofosfamid                  | +++              |   | 2 |   |   | 1 |   | 2 |   |   |   | 1 | 2 |   |   |   | 2 |
| Dacarbazin                     | +                | 1 |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   | 1 |   |   |   |   |
| Chlorambucil                   | ++               |   | 1 |   |   | 1 |   | 1 |   |   |   |   | 1 |   |   |   |   |
| Isofosamid                     | +                |   | 1 |   |   |   |   | 1 |   |   |   | 1 | 1 |   |   |   |   |
| Melfalan                       | ++               |   | 1 |   |   |   |   | 2 |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| deriváty Nitrosomočoviny       | ++++             |   | 2 |   |   |   |   | 3 |   |   |   |   | 2 |   |   | 1 |   |
| Temozolomide                   | ++               | 1 | 1 |   |   | 1 |   |   |   |   |   |   | 1 |   |   |   | 1 |
| <b>Antimetaboly</b>            |                  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| Azacitidin                     | ++               | 1 | 1 | 1 |   | 1 |   |   |   |   |   |   | 1 |   |   |   |   |
| Cytarabin                      | ++               |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   | 2 | 2 |   | 1 |   |   |
| Decitabin                      | +                |   | 1 |   |   | 1 |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| Fludarabin                     | +++              | 1 | 1 | 1 |   | 1 |   | 1 |   | 1 |   |   | 1 |   | 1 |   | 1 |
| Fluorouracil                   | +++              |   |   |   |   |   |   | 1 |   |   |   | 1 |   |   |   |   |   |
| Gemcitabin                     | ++++             | 1 | 2 | 1 |   |   |   | 1 |   |   |   | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Kapcitabin                     | +                |   |   |   | 1 |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| Kladribin                      | ++               | 1 | 1 |   |   | 1 |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   | 1 |
| Merkaptopurin                  | +                |   | 1 |   |   |   |   | 1 |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| Raltitrexed                    | +                |   | 1 |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| Pemetrexed                     | +++              | 1 | 1 |   |   | 1 |   | 1 |   |   |   |   | 2 |   | 1 |   | 1 |
| Tegafur                        | +                |   |   | 1 |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| <b>Cytotoxická antibiotika</b> |                  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| Bleomycin                      | ++++             | 2 | 3 | 2 | 1 | 3 |   | 3 | 2 | 3 |   |   | 3 | 1 | 1 |   |   |
| Doxorubicin                    | +++              | 1 |   |   |   | 1 |   | 1 |   |   |   | 1 | 1 |   |   |   |   |
| Mitomycin C                    | +++              | 1 | 1 |   |   |   |   | 2 |   |   | 2 | 2 | 2 | 3 | 2 |   |   |
| <b>Inhibitory mikrotubulů</b>  |                  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| Docetaxel                      | +++              | 1 | 1 |   |   |   |   |   | 1 |   | 1 | 1 | 1 |   | 1 |   |   |
| Paclitaxel                     | ++++             | 1 | 1 |   |   |   |   |   | 1 |   | 1 | 1 | 1 |   |   |   |   |



|                         |      |   |   |   |   |   |  |   |   |   |   |   |   |   |   |  |   |
|-------------------------|------|---|---|---|---|---|--|---|---|---|---|---|---|---|---|--|---|
| Vinblastin              | ++   |   |   |   |   |   |  |   |   | 1 |   | 1 | 1 |   |   |  |   |
| Vincristin              | ++   |   | 1 |   |   |   |  |   |   |   |   |   |   |   |   |  |   |
| Vinorelbin              | +    |   | 1 |   |   |   |  |   |   |   |   | 1 | 1 |   |   |  |   |
| Inhibitory topoizomeráz |      |   |   |   |   |   |  |   |   |   |   |   |   |   |   |  |   |
| Etoposide               | +++  |   | 1 |   |   | 1 |  |   |   |   |   | 1 | 1 |   | 1 |  |   |
| Irinotecan              | ++   |   | 1 |   |   |   |  |   |   |   |   | 2 | 2 |   |   |  |   |
| Sloučeniny platiny      |      |   |   |   |   |   |  |   |   |   |   |   |   |   |   |  |   |
| Cisplatina              | +++  |   |   | 1 |   |   |  | 1 |   |   |   |   |   | 1 |   |  |   |
| Karboplatina            | +++  |   |   |   |   |   |  | 1 |   |   |   |   | 1 |   |   |  |   |
| Oxaliplatina            | +++  | 1 | 1 | 1 |   | 1 |  | 1 |   |   |   | 1 | 1 |   |   |  |   |
| Hormonální léčiva       |      |   |   |   |   |   |  |   |   |   |   |   |   |   |   |  |   |
| Abirateron              | ++   | 1 |   |   |   |   |  |   |   |   |   | 1 | 1 |   |   |  |   |
| Bicalutamid             | ++   | 2 |   | 1 |   |   |  |   |   |   |   |   |   |   |   |  |   |
| Flutamid                | +    | 1 |   |   |   |   |  | 1 |   |   |   |   |   |   |   |  |   |
| Leuprorelin             | +    |   |   |   |   |   |  |   |   |   |   |   | 1 | 1 |   |  |   |
| Medroxyprogesteron      | +    |   |   |   |   |   |  | 1 |   |   |   |   | 1 | 1 |   |  |   |
| Tamoxifen               | +    |   |   |   |   |   |  | 1 |   |   |   |   | 1 |   |   |  |   |
| Monoklonální protilátky |      |   |   |   |   |   |  |   |   |   |   |   |   |   |   |  |   |
| Bevacizumab             | ++   |   | 1 |   |   |   |  |   |   |   |   |   | 1 |   | 1 |  |   |
| Blinatumomab            | +    |   |   |   |   |   |  |   |   |   |   |   | 1 |   |   |  |   |
| Brentuximab vedotin     | +    | 1 | 1 | 1 |   |   |  |   |   |   |   |   | 1 |   |   |  | 2 |
| Cetuximab               | ++   | 2 | 2 |   |   |   |  |   |   |   |   |   | 1 |   |   |  |   |
| Daratumumab             | ++   |   |   |   |   |   |  |   |   |   |   | 3 |   |   |   |  |   |
| Durvalumab              | ++   |   | 2 |   |   |   |  |   |   |   |   |   |   |   |   |  |   |
| Elotuzumab              | +    |   | 1 |   |   |   |  |   |   |   |   |   |   |   |   |  |   |
| Gemtuzumab              | +    |   |   |   |   |   |  |   |   |   |   |   | 1 |   | 1 |  |   |
| Ipilimumab              | ++++ | 1 | 1 |   | 1 | 1 |  |   | 1 |   | 1 | 1 | 1 |   |   |  | 1 |
| Nivolumab               | ++++ | 2 | 3 | 1 |   | 1 |  | 1 |   | 1 | 1 | 2 | 1 |   |   |  |   |
| Obinutuzumab            | +    |   | 1 |   |   |   |  |   |   |   |   |   |   |   |   |  |   |
| Ofatumumab              | +    | 1 | 1 |   |   |   |  |   |   |   |   |   | 2 | 1 |   |  |   |
| Panitumumab             | +    | 1 | 1 |   |   |   |  |   |   |   |   |   |   | 1 |   |  | 1 |
| Pembrolizumab           | ++++ | 1 | 1 |   | 1 | 1 |  |   |   | 1 |   |   |   |   |   |  |   |
| Pertuzumab              | +    | 1 | 1 |   |   |   |  |   |   |   |   |   |   |   |   |  | 1 |
| Ramucirumab             | +    |   | 1 |   |   |   |  |   |   |   |   |   |   |   |   |  |   |
| Rituximab               | ++++ | 1 | 1 |   |   | 1 |  | 1 |   |   |   | 1 | 1 |   | 1 |  | 1 |
| Trastuzumab             | ++++ | 1 | 1 |   |   | 1 |  |   |   |   |   |   |   |   |   |  |   |



## Inhibitory proteinkináz

|              |      |   |   |   |   |   |  |   |  |  |   |   |   |  |   |  |   |
|--------------|------|---|---|---|---|---|--|---|--|--|---|---|---|--|---|--|---|
| Afatinib     | +    |   | 2 |   |   |   |  |   |  |  |   |   |   |  |   |  |   |
| Axitinib     | +    |   | 1 |   |   |   |  |   |  |  |   |   |   |  |   |  |   |
| Alectinib    | +    |   | 2 |   |   |   |  |   |  |  |   |   |   |  |   |  |   |
| Bosutinib    | ++   |   |   |   |   |   |  |   |  |  | 2 | 2 |   |  |   |  |   |
| Ceritinib    | +    |   | 1 |   |   | 1 |  |   |  |  |   |   |   |  |   |  |   |
| Dabrafenib   | +    |   |   |   | 1 |   |  |   |  |  |   |   |   |  |   |  |   |
| Dasatinib    | ++++ |   | 2 |   |   | 1 |  | 1 |  |  | 3 | 3 | 1 |  |   |  |   |
| Erlotinib    | +++  | 1 | 2 |   |   | 1 |  | 1 |  |  |   |   | 2 |  | 1 |  |   |
| Gefitinib    | ++++ | 2 | 3 |   |   | 1 |  |   |  |  |   |   | 2 |  | 1 |  |   |
| Everolimus   | ++++ | 1 | 3 |   | 2 | 1 |  | 1 |  |  |   | 3 | 1 |  | 1 |  | 1 |
| Ibrutinib    | +    | 1 | 1 |   |   |   |  |   |  |  |   |   |   |  |   |  | 1 |
| Imatinib     | +++  | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |  |   |  |  |   | 1 | 1 |  | 1 |  |   |
| Krizotinib   | ++   | 1 | 3 |   | 1 |   |  |   |  |  |   |   | 1 |  | 1 |  |   |
| Nilotinib    | ++   |   | 2 |   |   | 1 |  | 1 |  |  |   | 2 |   |  | 1 |  |   |
| Osimertinib  | ++   | 2 | 3 | 2 |   |   |  |   |  |  | 1 |   |   |  |   |  |   |
| Palbociklib  | +    | 1 |   |   |   |   |  |   |  |  |   |   | 1 |  |   |  |   |
| Pazopanib    | ++   |   | 1 |   |   |   |  |   |  |  |   | 1 |   |  |   |  |   |
| Ponatinib    | +    |   |   |   |   |   |  |   |  |  |   | 3 |   |  |   |  |   |
| Ruxolitinib  | ++   | 1 |   |   |   |   |  |   |  |  |   | 1 | 1 |  |   |  | 1 |
| Sorafenib    | ++   | 1 | 2 |   |   |   |  |   |  |  |   |   | 2 |  |   |  |   |
| Sunitinib    | ++   | 1 | 1 |   |   |   |  |   |  |  |   | 1 |   |  | 1 |  |   |
| Temsirolimus | ++   | 3 | 3 |   |   |   |  |   |  |  |   |   |   |  |   |  |   |
| Trametinib   | +    |   | 2 |   |   |   |  |   |  |  |   |   |   |  |   |  |   |
| Vandetanib   | +    |   | 1 |   |   |   |  |   |  |  |   |   |   |  |   |  |   |
| Vemurafenib  | +    |   | 1 |   | 1 |   |  |   |  |  |   |   |   |  |   |  |   |

## Ostatní cytostatika

|                 |     |   |   |  |  |   |  |   |  |  |   |   |   |  |   |  |   |
|-----------------|-----|---|---|--|--|---|--|---|--|--|---|---|---|--|---|--|---|
| Anagrelid       | ++  | 1 | 1 |  |  |   |  |   |  |  | 1 |   |   |  |   |  |   |
| Bortezomib      | ++  | 1 | 1 |  |  | 1 |  | 1 |  |  | 1 | 2 | 1 |  | 1 |  | 1 |
| Eribulin        | +   |   | 2 |  |  |   |  |   |  |  |   |   |   |  |   |  |   |
| Hydroxycarbamid | +   | 1 | 1 |  |  |   |  | 3 |  |  | 3 |   |   |  |   |  |   |
| Idelalisib      | ++  | 3 | 2 |  |  | 2 |  |   |  |  |   |   |   |  |   |  | 1 |
| Karfilzomib     | +   |   | 2 |  |  |   |  |   |  |  |   | 3 | 2 |  | 2 |  |   |
| Oxid arsenitý   | +++ |   | 1 |  |  |   |  |   |  |  |   | 2 | 2 |  | 3 |  |   |



|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |   |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|--|--|--|--|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| <b>Topotecan</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | + |  |  |  |  | 1 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <i>A: akutní intersticiální plicní onemocnění/nescifická intersticiální pneumonie; B: subakutní intersticiální plicní proces/nescifická intersticiální pneumonie; C: plicní infiltrace s eosinofilií; D: granulomatózní intersticiální plicní onemocnění; E: organizující se pneumonie; F: deskvamativní intersticiální pneumonie; G: plicní fibróza; H: zmenšení plic; I: plicní uzlíky; J: přechodné infiltráty; K: plicní edém; L: syndrom akutní respirační tísně; M: hemolyticko-uremický syndrom; N: difúzní alveolární krvácení; O: plicní veno-okluzivní onemocnění; P: oportunní infekce; množství reportů: +: &lt; 10 reportů; ++: 10 až 19 reportů; +++: 20 až 99 reportů; ++++: 100 a více reportů; četnost projevů: 1: vzácně, 2: málo často, 3: často, 4: velmi často</i> |   |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

identifikovány: mužské pohlaví, snížená soběstačnost pacienta, kouření, plicní infekce, postižení plicního intersticia při zahájení léčby a doba podávání. V kombinaci erlotinibu s gemcitabinem (pro léčbu nádoru pankreatu) stoupá incidence IPP na 8,5 %.

Everolimus a temsirolimus jsou inhibitory serin/threonin kinázy mTOR (cílové místo rapamycinu u savců). Incidence IPP byla u léčby karcinomu ledvin pro everolimus vyhodnocena 11,7 % a pro temsirolimus 17,1 %. IPP vyvolané mTOR inhibitory dobře reaguje na léčbu kortikoidy, nicméně mTOR inhibitory mají imunosupresivní účinek s rizikem pneumocystové pneumonie (12).

### Antirevmatika

Až 30 % pacientů s revmatoidní artritidou má současně chronické intersticiální plicní onemocnění. Diagnostika IPP je tak velmi obtížná. Methotrexát je používán až u 80 % pacientů s revmatoidní artritidou. Incidence methotrexátem indukované pneumonie je 1–5 %, závisí na dávce, pohlaví, věku, kouření a předchozím postižení plic. Vzniká u většiny pacientů do 6 měsíců od zahájení léčby, ale doba latence může trvat i několik let. Biologická léčiva pro použití u revmatoidní artritidy, ale i Crohnovy choroby, ulcerativní kolitidy, psoriázy a idiopatických zánětlivých onemocnění mají incidenci exacerbace intersticiální pneumonie od 0,1 % do 1,0 % (12).

**Tab. 10.** Frekvence polékových poškození plic u vybraných cytostatik (12)

| Léčivo                  | Frekvence (%) |
|-------------------------|---------------|
| Paclitaxel              | 0,54          |
| Docetaxel hydrát        | 0,1           |
| Gemcitabin hydrochlorid | 1,5           |
| Pemetrexed              | 3,6           |
| Vinorelbin              | 2,45          |
| Irinotecan              | 1,3           |
| Bleomycin               | 10,2          |
| Cisplatina              | 0,38          |
| Carboplatina            | 0,1           |

### Interferony

Interferony jsou cytokiny s různou biologickou aktivitou s účinkem protivirovým, cytostatickým a protizánětlivým. Jsou klasifikovány na 3 typy:  $\alpha$ ,  $\beta$  a  $\gamma$ , podle typu produkující buňky, posloupnosti aminokyselin a cílového receptoru. Na plicní tkáni se mohou projevit intersticiální pneumonií, zřídka i sarkoidózou. Incidence intersticiální pneumonie u peg-interferonu  $\alpha$ -2a je 0,29 %, resp. 0,08 % u peg-interferonu  $\alpha$ -2b (12).

**Tab. 11.** *Projevy a četnost poškození plic imunostimulancii a imunosupresivy (12, 16, 21)*

| Imunomodulační léčivo                                    | Množství reportů | A | B | C | D | E | F | G | H | I | J | K | L | M | N | O | P |
|----------------------------------------------------------|------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Faktory stimulující kolonie hematopoetických buněk (CSF) |                  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| Filgrastim                                               | +++              | 2 |   | 2 |   |   |   | 2 |   |   |   | 2 | 2 |   | 2 |   |   |
| Lipegfilgrastim                                          | +                | 2 |   | 2 |   |   |   | 2 |   |   |   | 2 | 2 |   |   |   |   |
| Pegfilgrastim                                            | +                | 2 |   | 2 |   |   |   | 2 |   |   |   | 2 | 2 |   | 1 |   |   |
| Interferony                                              |                  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| Interferon alfa/beta                                     | ++               |   | 1 |   | 1 |   |   | 1 |   |   |   | 1 | 1 |   |   | 1 |   |
| Ostatní imunostimulancia                                 |                  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| BCG (intravezikální)                                     | ++               | 3 | 2 |   | 2 |   |   |   |   |   |   |   |   | 2 |   |   | 3 |
| Selektivní imunosupresiva                                |                  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| Abatacept                                                | ++               | 1 |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   | 1 |   |   |   |   |
| Alemtuzumab                                              | +                | 1 | 1 |   |   |   |   |   |   |   |   | 1 | 1 |   | 1 |   | 1 |
| Belatacept                                               | +                | 2 |   |   |   |   |   |   |   |   |   | 3 | 2 |   |   |   | 1 |
| Everolimus                                               | +++++            | 1 | 3 |   | 2 | 1 |   | 1 |   |   |   | 3 | 1 |   | 1 |   | 1 |
| Fingolimod                                               | +                |   | 1 |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   | 1 |
| Leflunomid                                               | +++              | 1 |   | 1 |   | 1 |   | 1 |   | 1 |   |   | 1 |   |   | 1 |   |
| Mykofenolát mofetil                                      | ++               | 1 |   |   |   |   |   | 1 |   |   |   | 2 | 1 |   | 1 |   |   |
| Natalizumab                                              | +                |   |   | 1 | 1 |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   | 1 |
| Sirolimus                                                | +++++            | 2 | 3 |   | 1 | 2 | 1 | 1 |   |   |   |   | 1 |   | 2 |   | 1 |
| Vedolizumab                                              | +                |   | 1 |   |   | 1 |   |   |   |   | 1 |   | 1 |   |   |   |   |
| Inhibitory TNF alfa                                      |                  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| Adalimumab                                               | +++              | 1 | 2 | 1 | 1 |   |   | 1 |   | 1 | 2 | 1 | 1 |   |   |   | 2 |



|                         |      |   |   |   |   |   |  |   |  |   |   |   |   |   |   |   |
|-------------------------|------|---|---|---|---|---|--|---|--|---|---|---|---|---|---|---|
| Certolizumab pegol      | +    |   | 1 |   |   |   |  | 1 |  | 1 |   |   |   |   |   | 2 |
| Etanercept              | ++++ |   | 1 |   | 1 | 1 |  | 1 |  | 1 | 1 |   |   |   | 1 | 1 |
| Golimumab               | +    |   | 1 |   |   |   |  |   |  |   |   |   |   |   |   | 1 |
| Infliximab              | ++++ | 1 | 1 | 1 |   | 1 |  | 1 |  | 1 | 2 | 2 | 1 |   | 1 | 1 |
| Inhibitory interleukinu |      |   |   |   |   |   |  |   |  |   |   |   |   |   |   |   |
| Anakinra                | +    |   |   |   |   |   |  | 1 |  | 1 |   |   |   |   |   | 1 |
| Basiliximab             | ++   |   |   |   |   |   |  |   |  |   |   | 1 | 1 |   |   | 1 |
| Ixekizumab              | +    |   |   |   |   |   |  |   |  |   |   |   |   |   |   | 1 |
| Tocilizumab             | +    |   |   |   |   | 1 |  | 1 |  | 1 |   |   |   |   |   | 1 |
| Ustekinumab             | +    |   | 1 | 1 |   |   |  |   |  |   |   |   |   |   |   | 1 |
| Inhibitory kalcineurinu |      |   |   |   |   |   |  |   |  |   |   |   |   |   |   |   |
| Cyklosporin             | ++   |   |   |   |   |   |  |   |  |   |   |   | 1 |   |   | 1 |
| Tacrolimus              | +    | 1 | 1 | 1 |   | 1 |  |   |  |   |   | 1 | 1 | 1 |   | 1 |
| Ostatní imunosupresiva  |      |   |   |   |   |   |  |   |  |   |   |   |   |   |   |   |
| Azathioprin             | +++  | 1 | 1 | 1 |   | 1 |  | 1 |  | 1 |   |   | 1 |   | 1 | 1 |
| Lenalidomid             | ++   | 1 | 1 | 1 |   | 1 |  |   |  |   |   |   | 1 |   | 1 |   |
| Methotrexát             | ++++ | 3 | 3 | 1 | 3 |   |  | 2 |  |   |   | 2 | 2 |   | 1 | 1 |
| Pirfenidon              | +    |   | 1 | 1 | 1 |   |  |   |  | 1 |   |   |   |   |   |   |
| Pomalidomid             | +    | 1 | 1 | 1 |   |   |  | 1 |  |   |   |   |   |   |   |   |
| Thalidomid              | ++   | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |  |   |  |   |   |   |   |   |   |   |

A: akutní intersticiální plicní onemocnění/nespecifická intersticiální pneumonie; B: subakutní intersticiální plicní proces/nespecifická intersticiální pneumonie; C: plicní infiltrace s eosinofilií; D: granulomatózní intersticiální plicní onemocnění; E: organizující se pneumonie; F: deskvamativní intersticiální pneumonie; G: plicní fibróza; H: zmenšení plic; I: plicní uzlíky; J: přechodné infiltráty; K: plicní edém; L: syndrom akutní respirační tísně; M: hemolyticko-uremický syndrom; N: difúzní alveolární krvácení; O: plicní veno-okluzivní onemocnění; P: oportunní infekce; množství reportů: +: < 10 reportů; ++: 10 až 19 reportů; +++: 20 až 99 reportů; ++++: 100 a více reportů; četnost projevů: 1: vzácně, 2: málo často, 3: často, 4: velmi často



## Imunosupresiva

Cyclofosfamid může usnadnit rozvoj plicních infekcí sníženou funkcí imunitního systému, ale také indukovat difuzní alveolární postižení, organizující se pneumonii, plicní fibrózu, nekardiogenní plicní edém, pleurální výpotek, bronchokonstrikci a anafylaxi.

Cyclosporin může indukovat difuzní alveolární postižení, subakutní intersticiální pneumonii, nekardiogenní plicní edém, difuzní alveolární hemoragii a plicní hypertenzi.

Tacrolimus může indukovat progresivní intersticiální pneumonii, organizující se pneumonii, nekardiogenní plicní edém a plicní hypertenzi.

Azathioprin může indukovat subakutní intersticiální pneumonii, organizující se pneumonii, difuzní alveolární hemoragii, plicní vasculitidu, bronchokonstrikci, angioedém a anafylaxi (16).

## Antimikrobiální léčiva

Největší riziko poškození plic mají tetracykliny, beta-laktamy a chinolony alergickou reakcí typu I nebo III/IV. Nitrofurantoin poškozuje plíce přímým cytotoxickým účinkem na endoteliální buňky (12, 16).

## LITERATURA

1. Allen JN. Drug-induced eosinophilic lung disease. Clin Chest Med. 2004; 25(1): 77–88.
2. Carnovale C, Pellegrino P, Perrone V, et al. Establishing the correlation between statins and cough: case series report and analysis of adverse drug reactions in the international databases. Eur J Clin Pharmacol. 2014; 70(12): 1529–1531.
3. Costabel U. Atlas der bronchoalveolären Lavage. Thieme. 1994; 42–48.
4. Česká pneumologická a ftizeologická společnost ČLS JEP. Guidelines. [cit. 1. 10. 2018]. Dostupné na: <http://www.pneumologie.cz>
5. Fernández AB, Karas RH, Alsheikh-Ali AA. Statins and interstitial lung disease: a systematic review of the literature and of food and drug administration adverse event reports.

## Odpověď na léčbu

Léčba polékového poškození plic je nesmírně široká, odpovídá charakteru plicního postižení a standardní potupy léčby vycházejí z jednotlivých fenotypů. Některé klinické projevy polékového plicního postižení, jako jsou buněčná nespecifická intersticiální pneumonie, eozinofilní pneumonie, hypersenzitivní pneumonie, obliterující bronchiolitida a organizující se pneumonie mají dobrou prognózu a u většiny pacientů dojde k ústupu potíží vysazením rizikového léčiva, případně s podáním glukokortikoidů ve standardních dávkách. Naproti tomu difuzní alveolární poškození nebo fenotyp obvyklé intersticiální pneumonie obtížně reaguje na léčbu a má špatnou prognózu. I když se stav zlepší, fibrózní změny zpravidla přetrvávají. U pacientů se sekundárním imunodeficitem nebo při konkomitantní infekční pneumonii se terapie doplňuje o protimikrobiální léčiva. Difuzní alveolární poškození se syndromem akutní dechové tísně je indikováno k podpoře životních funkcí a umělé plicní ventilaci, nicméně mívá fatální průběh. Při současném renálním selhání je volbou i eliminační léčba.

- Chest. 2008; 134(4): 824–830.
6. Guzman J, Costabel U. Die bronchoalveoläre Lavage. Verh. dtsch. Ges. Zytol. 1991; 22–34.
7. Homolka J, Votava V. Intersticiální plicní procesy. Maxdorf. 1999; 100–108.
8. Klapholz L, Leitersdorf E, Weinrauch L. Leucocytoclastic vasculitis and pneumonitis induced by metformin. Br Med J (Clin Res Ed). 1986; 293(6545): 483.
9. Kolek V, Kašák V, et al. Pneumologie. Maxdorf. 2010; 238–239.
10. Kolek V. Doporučené postupy v pneumologii. Maxdorf, Praha. 2016; 564.
11. Kono M, Hirota K, Yokoe A. Wandering pneumonia caused by dabigatran. Intern Med. 2014; 53(16): 1825–1827.



12. Kubo K, Azuma A, Kanazawa M, et al. Consensus statement for the diagnosis and treatment of drug-induced lung injuries. *Respir Investig*. 2013; 51(4): 260–277.
13. Lošťáková V. Význam cytologie v pneumologii. *Lékařské listy*. 2006; 32–33.
14. Meira Dias O, Guedes Baldi B, Nathan Costa A, et al. Interstitial lung disease with statin-associated necrotizing autoimmune myopathy responding to rituximab. *Arch Bronconeumol*. 2016; 52(7): 395–397.
15. Papiris SA, Triantafyllidou C, Kolilekas, et al. Amiodarone: review of pulmonary effects and toxicity. *Drug Saf*. 2010; 33(7): 539–558.
16. Pneumotox online: the drug-induced lung diseases. [cit. 1. 10. 2018]. Dostupné na: <https://www.pneumotox.com/drug/index/?page=10>
17. Skeoch S, Weatherley N, Swift AJ, et al. Drug-Induced Interstitial Lung Disease: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2018; 7(10).
18. Skříčková J. Komentář ke článku Schreiber, et al. Poléková onemocnění plic. *Medicína po promoci*. 2011.
19. Spagnolo P, Richeld R, Raghu G. The role of bronchoalveolar lavage cellular analysis in the diagnosis of interstitial lung diseases. *Eur. Respir. Mon*. 2009; 4: 36–47.
20. SÚKL. Legislativní požadavky. [cit. 1. 10. 2018]. Dostupné na: <http://www.sukl.cz/leciva/legislativni-pozadavky>
21. SÚKL. Databáze léků. [cit. 1. 10. 2018]. Dostupné na: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
22. Šimeček C. Cytologická vyšetření v pneumologii. Státní zdravotnické nakladatelství, Praha. 1963; 205.
23. Tomari S, Homma K, Noguchi T, et al. Development of Interstitial Lung Disease after Initiation of Apixaban Anticoagulation Therapy. *J Stroke Cerebrovasc, DiS*. 2016; 25(7): 1767–1769.
24. Vašáková M, Polák J, Matěj R. Intersticiální plicní procesy. Maxdorf. 2016; 279–290.
25. Wells AU. The clinical utility of bronchoalveolar lavage in diffuse parenchymal lung disease. *Eur Respir Rev*. 2010; 19(117): 237–241.
26. Yanagihara T, Yamamoto N, Kotetsu Y, et al. Interstitial pneumonia caused by dabigatran. *Respir Med Case Rep*. 2017; 23: 10–12.
27. Zuccarini G1, Bocchino M, Assante LR. Metformin/glibenclamide-related interstitial lung disease: a case report. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung, DiS*. 2014; 31(2): 170–173.