

POŠKODENIE DÝCHACÍCH ORGÁNOV LIEKMI

Alica KAPELLEROVÁ

(Z II. detskej kliniky DFNSP v Bratislave, vedúca prof. MUDr. A. Kapellerová, DrSc.)

Súborný referát podáva prehľad liekov často používaných v klinickej praxi, ktoré spôsobujú poškodenie dýchacích orgánov. Najčastejšie ide o intersticiálnu pneumóniu so subakútnym priebehom, pľúcnu fibrózu a nekardiogenný pľúcny edém. Pre včasnú diagnózu pľúcnych zmien je významné sledovanie pľúcnych funkcií, najmä difúznej kapacity pre CO, ktorej zníženie predchádza patologický röntgenový nález na pľúcach.

Kľúčové slová: lieky – poškodenie dýchacích orgánov.

Poškodenie dýchacích orgánov vyvolané liekmi predstavuje významnú problematiku súčasnej pneumológie. Prvé literárne údaje o nežiaducich účinkoch liekov na respiračný systém sa datujú od r. 1920 – 1930 a prvé práce opisovali aspirínom vyvolané astmatické záchvaty dokonca aj s letálnym priebehom (1). Počet publikovaných prípadov o pľúcnych zmenách v súvislosti s liekmi sa výrazne zvýšil za posledných 25 rokov (1). Z nich približne 32 % sa dotýka poškodenia dýchacieho systému cytostatikami (bleomycín, busulfán, cyklofosfamid, metotrexát). V súčasnosti je známych viac ako 150 liekov, ktoré môžu poškodiť dýchací systém – dýchacie cesty, pľúca a pleuru (2). Pri vzniku patologických zmien sa uplatňuje rozsiahla vnútorná plocha pľúc, ktorá pôsobí nielen ako difúzna membrána, ale aj ako jeden z detoxikačných systémov. Mechanizmus liekmi vyvolaného poškodenia dýchacích orgánov je v súčasnosti známy iba čiastočne. Predpokladá sa priamy cytotoxický účinok, ukladanie fosfolipidov predovšetkým v alveolárnych makrofágoch, účasť oxidačných mechanizmov a imunopatologické reakcie (2, 3).

Priamy cytotoxický účinok možno vysvetliť chýbaním, prípadne nedostatočným množstvom detoxikačných enzýmov v bunkách niektorých jedincov, ale skutočnosť, že respiračné príznaky sa často prejavujú po týždňoch až mesiacoch od začatia liečby, svedčí skôr o akumulácii lieku alebo jeho metabolitov v bunkách zodpovedných za nežiaducu reakciu (2).

Ukladanie fosfolipidov v bunkách, najmä v alveolárnych makrofágoch, vzniká takmer u 2/3 pacientov dlhodobo liečených amiodarónom (4, 5).

Oxidanciami sprostredkované poškodenie pľúc sa uplatňuje pri bleomycíne a amiodarone, najmä pri súčasnej liečbe kyslíkom. Predpokladá sa aj pri dlhodobej liečbe nitrofurantoinom. Zvýšené uvoľňovanie oxidancií nastáva buď pri priamom poškodení bunkovej steny, alebo nepriamo alteráciou antioxidantnej obrany (6, 7).

Imunologicky podmienené poškodenie dýchacích orgánov väčšinou vzniká pri liekmi vyvolanom systémovom lupus erythematosus (SLE) (8).

Rizikové faktory ovplyvňujúce vznik, prípadne závažnosť reakcie sú na tab. 1 (9).

Klinické formy postihnutia respiračného systému môžu byť rôzne a niektoré lieky môžu vyvolať súčasne viaceré manifestácie u jedného pacienta. Detailnú klasifikáciu pľúcnych zmien vyvolaných liekmi vypracovala na základe publikovaných údajov pracovná skupina GEPP (Groupe d'Etudes de la Pathologie Pulmonaire Iatrogene) takto:

- 1. Intersticiálne pľúcne ochorenia** (difúzne alebo fokálne):
 - akútna hypersenzitívna pneumónia a ARDS,
 - pľúcne infiltráty a eozinofília,
 - organizujúca pneumónia ± bronchiolitis obliterans,
 - deskvamatívna intersticiálna pneumónia,
 - lymfocytárna intersticiálna pneumónia,
 - pľúcna fibróza,
 - cytologické zmeny v bronchoalveolárnej laváži (BAL),
 - pľúcne kalcifikácie,
 - mnohopočetné pľúcne uzly.
- 2. Pľúcny edém:**
 - akútny pľúcny edém,
 - akútny pľúcny edém a ARDS,
 - akútny pľúcny edém s ARDS a hemolyticko-uremický syndróm.
- 3. Pľúcne krvácanie:**
 - alveolárne,
 - Goodpasture – like syndróm.
- 4. Choroby dýchacích ciest:**
 - bronchospazmus,
 - bronchospazmus a anafylaktický šok,
 - bronchiolitis obliterans.
- 5. Zmeny na pleure:**
 - pleurálny výpotok,
 - pleurálny výpotok (zvýšený obsah eozinofilov),
 - zhrubnutie pleury ± perikardu/výpotok,
 - zhrubnutie pleury/perikardu/výpotok a pozitívne antinukleárne/antihistónové protilátky (napr. liekový SLE),
 - hemotorax,
 - pneumotorax.
- 6. Cievné zmeny:**
 - tromboembolická choroba s či bez antifosfolipidových protilátok,
 - pľúcna hypertenzia,
 - pľúcna venooklúzná choroba,
 - vaskulitída.

Tabuľka 1. Rizikové faktory pre poškodenie pľúc liekmi (modifikované podľa 9)

Rizikový faktor	Liek
Kumulácia dávok	Bleomycín Busulfán Karmustín
Oxygenoterapia	Bleomycín Cyklofosfamid Mitomycín Nitrofurantoin
Rádioterapia	Bleomycín Busulfán Cyklofosfamid Mitomycín
Iné toxické lieky	Bleomycín Busulfán Karmustín Cyklofosfamid
Vek	Bleomycín

7. Mediastinálne zmeny:

- zväčšenie hľusových/mediastinálnych lymfatických uzlín,
- mediastinálna lipomatóza,
- sklerotizujúca mediastinitída.

8. Postihnutie veľkých dýchacích ciest:

- akútna obštrukcia horných dýchacích ciest a edém laryngu,
- akútna obštrukcia horných dýchacích ciest vyvolaná peritracheálnym krvácaním.

9. Postihnutie svalov a nervov:

- porucha dýchacích pohybov (respiračná dyskinéza).

10. Iné príznaky:

- methemoglobinémia,
- akútna bolesť na hrudníku,
- akútna bolesť na hrudníku a intersticiálna pneumónia (10).

Z týchto klinických foriem sa najčastejšie vyskytuje intersticiálna pneumónia a pľúcna fibróza, ale častá je aj hypersenzitívna pneumónia, nekardiogenný pľúcny edém, pleurálny výpotok, bronchiolitis obliterans a alveolárne krvácanie.

Histologický nález pri väčšine liekmi indukovaných pľúcnych zmien charakterizuje zmnosenie interstícia so zápalovou infiltráciou, proliferácia fibroblastov a fibrotické zmeny. Pneumocysty II. typu sú hyperplastické a majú zväčšené hyperchromatické jadro. Pri hypersenzitívnej reakcii intersticiálny infiltrát obsahuje početné eozinofily.

Klinické príznaky sú spočiatku nenápadné, malátnosť, neproduktívny kašeľ, neskôr dýchavica. Môže ich predchádzať horúčka neznámej etiológie. Včasným a klinicky významným nálezom je hypoxémia (11). Potencionálne závažným symptómom je bronchospasmus. Vyvoláva ho kyselina acetylosalicylová, nesteroidné protizápalové lieky, beta-blokátory, hydrochlorothiazid, nitrofurantoin, pentamidín. Akútne respiračne zlyhávanie vzniká pri akútnom difúznom poškodení pľúc s manifestáciou príznakov do 48 hodín. Tento typ reakcie môže vyvolať kyselina acetylosalicylová, hydrochlorothiazid, tricyklické antidepresíva a heroín. Subakútna respiračná insuficiencia pri difúzných intersticiálnych pľúcnych procesoch sa prejavuje hypoxémiou, reštrikčnou ventilačnou poruchou a v niektorých prípadoch môže mať letálny priebeh.

Röntgenový nález na pľúcach najčastejšie vykazuje difúzne alveolárne alebo intersticiálne zmeny, prípadne oboje. Tzv. "biele pľúca" spôsobuje metotrexát, mitomycín. Pleurálny výpotok sa vyskytuje v 5 – 10 % (metotrexát, busulfán, bleomycín). Výnimočne býva prítomná mediastinálna lymfadenopatia (metotrexát), lipomatóza (kortizonoidy) a spontánny pneumotorax (bleomycín). Ak sú segmentálne alebo lobárne zmeny jednostranné, treba uvažovať o inej etiológii. K včasnému zisteniu parenchymatóznych zmien prispieva počítačová tomografia (CT). Nález v intersticiu zobrazuje s vysokou rozlišovacou schopnosťou (HRCT).

Vyšetrenie pľúcnych funkcií včas odhalí reštrikčnú ventilačnú poruchu, pričom prvým príznakom pľúcneho postihnutia je znížená difúzna kapacita pre CO. Patologické hodnoty pľúcnych funkcií možno zistiť ešte pred manifestáciou zmien na röntgenovej snímke.

Bronchoalveolárna laváž (BAL) poskytuje informácie o cytologickom a mikrobiologickom náleze, nemá však jednoznačný význam pre zistenie pľúcneho poškodenia liekmi. Rovnako aj pľúcna biopsia má väčší význam pre vylúčenie inej etiológie než pre dôkaz liekového poškodenia (10, 11).

Diagnózu sťažuje aj skutočnosť, že klinické príznaky liekových pneumopatií nie sú špecifické, často sú veľmi podobné, bez ohľadu na vyvolávajúcu príčinu (10, 11). Diagnóza sa

robí "per exclusionem" pomocou anamnézy, klinického a laboratórneho vyšetrenia.

Pri **diferenciálnej diagnóze** treba vylúčiť pľúcne zmeny vyvolané infekciou, základným ochorením a ďalšie možné príčiny (aspirácia ARDS, radiačné poškodenie, pľúcna embólia, kongestívne zlyhanie srdca).

Liečba spočíva v okamžitom prerušení podávania príslušného lieku. Pri závažnom alebo pretrvávajúcom pľúcnom náleze sú indikované kortizonoidy. Najdôležitejšie lieky poškodzujúce dýchací systém sú na tab. 2.

Tabuľka 2. Prehľad najdôležitejších liekov a látok poškodzujúcich pľúcne tkanivo

Cytostatické lieky Azatioprín Bleomycín Busulfán Karmustín (BCNV) Cytosín arabinosid Cyklofosamid Chlorambucil L-asparagináza Metotrexát Mitomycín Prokarbazín Vinblastín	Antimikrobiálne lieky Amphotericín B Aminoglykozidy Kanamycín, Streptomycín Neomycín Nitrofurantoin Pentamidín Sulfasalazín Sulfónamidy
Protizápalové lieky Kyselina acetylosalicylová Nesteroidné antireumatiká Penicilamín Soli zlata	Kardiovaskulárne lieky Amiodaron ACE inhibítory Antikoagulancia Beta-blokátory Fibrinolytiká Protamín
Iné lieky, drogy Karbamazepím Hydrochlorothiazid Kortizonoidy Prokaínamid Röntgenové žiarenie Heroín Metadón Propoxyfén	

Cytostatiká vyvolávajú rôzne klinické formy pľúcneho poškodenia a ich incidencia pri jednotlivých preparátoch je odlišná. Priebeh býva často závažný, niekedy aj letálny a ovplyvňuje ho klinický stav onkologických pacientov. Najčastejšie klinické formy pľúcneho poškodenia sú na tab. 3. Príznaky sa môžu objaviť niekoľko týždňov od začatia liečby až niekoľko mesiacov po jej ukončení.

Pri liečbe **bleomycínom** pľúcne zmeny vznikajú približne u každého desiateho pacienta. Zvýšené riziko je u pacientov ožarovovaných a liečených kyslíkom. Rozhodujúca je tiež kumulatívna dávka bleomycínu. Pri včasnej diagnóze pred vznikom fibrotických zmien je poškodenie reverzibilné. Röntgenový nález sa normalizuje za 6 – 12 mesiacov a pľúcne funkcie do 2 rokov (12, 13).

Busulfán vyvoláva pľúcne poškodenie u 2,5 – 43 % liečených pacientov. Príznaky sa zjavujú o 8 mesiacov až 10 rokov. Zriedkavejšie sú akútne reakcie. Mortalita je vyššia ako u iných cytostatík a udáva sa až 80 % (14). Najčastejšie ide o

Tabuľka 3. Respiračné choroby indukované cytostatikami

Liek	Intersticiálna pneumónia	Pľúcna fibróza	Pľúcny edém	Bronchospasmus	Pleura
Azatioprín	+				
Bleomycín	+	+	+		+
Busulfán		+			
Cytozín-arabinosid			+		
Cyklofosfamid		+	+	+	+
Chlorambucil	+				
Metotrexát	+		+	+	+
Mitomycín	+		+		
Vinblastín	+		+	+	

intersticiálny pľúcny proces. V súvislosti s liečbou busulfánom boli opísané prípady alveolárnej proteinózy (15, 16).

Cyklofosfamid vyvoláva podobné zmeny ako busulfán, avšak riziko pľúcneho poškodenia sa zvyšuje pri kombinácii s inými cytostatikami (2).

Zo skupiny alkylačných látok je najlepšie známy účinok **karmustínu** (BCNV) na respiračný systém. Incidencia sa udáva 20 – 30 % a dokázala sa závislosť na dávke 1200 – 1500 mg/m², synergizmus s cyklofosfamidom a ožarováním. V literatúre sú správy o neskorých pľúcnych komplikáciách o niekoľko rokov po liečbe s nálezom fibrózy u 70 % sledovaných pacientov s vysokou mortalitou (2).

Pľúcne zmeny vyvoláva zriedka **melfalán** (> 5 %), **azatioprín** (> 1 %), **chlorambucil** (> 5 %) a **prokarbazín** (2).

Aj pri liečbe **protizápalovými liekmi** treba sledovať možnosť vzniku pľúcneho poškodenia. Takmer 70 rokov je známy bronchospastický účinok **kyseliny acetylosalicylovej**, ktorá ovplyvňuje tvorbu prostaglandínov tým, že tlmí účinok cyklooxygenázy, čo vedie k zníženej produkcii tromboxanu a PGE₂, ktoré pôsobia ako bronchodilatátory. Súčasne sa uvoľní väčšie množstvo leukotriénov a iných mediátorov zodpovedných za bronchospazmus. Reakcia môže vzniknúť akútne (do 20 minút) alebo oneskorene (do 2 hodín). Dva až osem % pacientov s bronchiálnou astmou je senzitivných na kyselinu acetylosalicylovú (17). Zriedkavejšie sú pľúcne infiltráty s eozinofíliou a krvácanie do pľúc.

Aj **nesteroidné antireumatiká** (ibuprofén, fenylbutazón, indometacín) vyvolávajú bronchospazmus a pľúcne infiltráty s eozinofíliou (18, 19).

Pre **otravu salicylátmi** je typický nekardiogenný pľúcny edém, ktorý vzniká poškodením membrány alveolárnych kapilár s následným zvýšením permeability (20).

Metotrexát sa v súčasnosti používa aj ako protizápalový liek pri liečbe juvenilnej chronickú artritidy s veľmi dobrým efektom. Poškodenie pľúc sa vyskytuje v 5 % najčastejšia je hypersenzitívna granulomatózna pneumónia. Pri nízkom dávkovaní metotrexátu je zriedkavá. Zjavuje sa o týždne až mesiace po začatí liečby, v ojedinelých prípadoch až niekoľko týždňov po jej ukončení. U väčšiny pacientov reexpozícia nevyvoláva reakciu. Metotrexát môže spôsobiť aj hľusovú a mediastinálnu lymfadenopatiu, ktoré patria medzi zriedkavé liekmi vyvolané reakcie. Vážnou komplikáciou liečby metotrexátom je pľúcna fibróza (21, 22, 23).

Penicilamín môže spôsobovať rôzne klinické formy poškodenia dýchacích orgánov, intersticiálnu pneumóniu, pľúcnu fibrózu, pľúcne infiltráty s eozinofíliou a zriedka bronchiolitids obliterans (24, 25).

Pri liečbe **soľami zlata**, pri i. m. aplikácii boli opísané prípady difúznej intersticiálnej pneumónie a fibrózy (26).

Naproxen vyvoláva pľúcne infiltráty s eozinofíliou (27). Pri dlhodobej liečbe kortizonoidmi môže vzniknúť mediastinálna lipomatóza s následným rozšírením mediastína, čo môže imitovať lymfadenopatiu, prípadne neoplastický proces (28).

Antiinfekčné lieky sa často používajú v klinickej praxi a niektoré z nich sa tiež vyznačujú pľúcnou toxicitou a môžu vyvolávať rôzne klinické formy pľúcneho poškodenia. Pľúcne zmeny u pacientov liečených **nitrofurantoinom** opísali v r. 1962 *Israel a Diamond* a doteraz bolo publikovaných viac ako 500 prípadov (2). Výskyt sa udáva u 1 % pacientov, častejšie u žien, čo súvisí s vyšším výskytom infekcií uropoetického systému u ženského pohlavia. Klinický priebeh môže byť akútne alebo chronický.

Akútne pľúcne zmeny vznikajú o 2 hodiny až 10 dní po začatí liečby nitrofurantoinom. Prejavujú sa horúčkou, kašľom, dýchavicou, pri ťažkom priebehu aj cyanózou. U tretiny postihnutých býva eozinofília. Röntgenový nález je variabilný od alveolárnych k intersticiálnym zmenám, ktoré sú obyčajne vyznačené asymetricky, niekedy býva pleurálny výpotok malého rozsahu.

Chronický priebeh pľúcneho poškodenia je zriedkavejší, vzniká pri dlhodobom podávaní lieku (mesiace až roky). Klinický, röntgenový a histologický nález pripomína idiopatickú pľúcnu fibrózu. Základné príznaky sú zvýšená telesná teplota, dýchavica pri námahe a neproduktívny kašeľ. Vyšetrenie pľúcnych funkcií potvrdí reštrikčnú ventilačnú poruchu a zníženú difúznú kapacitu pre CO. Röntgenový nález svedčí pre difúznu intersticiálny proces (30).

Priebeh akútnej pľúcnej reakcie na nitrofurantoin je zriedka fatálny. Prognóza je dobrá, keď sa včas zistí diagnóza a preruší sa liečba nitrofurantoinom. Ak za 6 týždňov nenastane úprava röntgenového nálezu, sú indikované kortizonoidy (2). Chronická forma môže progredovať do ireverzibilnej pľúcnej fibrózy a respiračnej insuficiencie.

Klinický syndróm podobný akútnej reakcii na nitrofurantoin vyvoláva kyselina **paraamínosalicylová** (PAS) a **sulfónamidy**.

Sulfasalazín býva príčinou pľúcnych infiltrátov s eozinofíliou, zriedkavejšie pľúcnej fibrózy a obliterujúcej bronchiolitidy. Príznaky sa zjavujú o 1 až 8 mesiacov od začatia liečby (31).

Pentamidín v nebulizovanej forme vyvoláva u 26 – 34 % liečených signifikantné zníženie objemu úsilného výdychu za 1 sekundu (FEV₁). Pri parenterálnej aplikácii môže byť príčinou astmatického záchvatu (32, 33).

Amfotericín vyvoláva poruchy pľúcnych funkcií, neskôr dýchavicu a pľúcne infiltráty, ktoré v niektorých prípadoch ťažko odlišit od pneumónie (34).

Aminoglykozidy (kanamycín, streptomycín, neomycín) a polymyxín môžu spôsobiť útlm dýchania neurotoxickým mechanizmom alebo depresívnym účinkom na dýchacie centrum.

Pľúcne komplikácie u jedincov závislých na **drogách** (heroin, metadón, propoxyfén) sa najčastejšie prejavujú nekar-diogenným pľúcny edémom. Pri jeho vzniku sa predpokladá priamy toxický účinok a vplyv hypoxie na stenu pľúcnych kapilár. Hypersenzitívna reakcia je nepravdepodobná pre chýbanie iných alergických prejavov (2). Pľúcny edém môže vzniknúť po prvej dávke, častejšie však pri predávkovaní. Somnolencia, mióza, tachypnoe a dyspnoe vznikajú za niekoľko minút, hodín a dokonca aj dní po i. v. aplikácii. Býva hyperkapnia a hypoxémia. Röntgenová snímka pľúc potvrdí znaky pľúcneho edému. Z komplikácií sú časté bakteriálne pneumónie, na ktorých sa podieľajú aj aspirácie; vyskytujú sa takmer u polovice pacientov. Zriedkavejšou komplikáciou je pľúcna embólia pri drogami vyvolanej tromboflebitíde alebo endokarditíde.

V **liečbe závažných prípadov** s respiračnou insuficienciou je indikovaná umelá ventilácia pľúc, naloxon i. v. (proti depresii dýchania) a pri infekčných komplikáciách širokospektrálne antibiotiká (35, 36).

Kokaín je známy svojím kardiotoxickým účinkom, ale môže vyvolať aj pľúcne zmeny: difúzne poškodenie pľúcnych alveol s krvácaním či bez neho, pľúcny infiltrát s eozinofiíou, bronchiolitis obliterans, bronchospasmus a nekardiálny pľúcny edém (37).

Vzhľadom na veľký počet liekov a látok poškodzujúcich dýchacie orgány v príspevku som poukázala na tie prípravky, ktoré sa často používajú v klinickej praxi. Uvedené údaje sú príspevkom k včasnej diagnóze liekmi indukovaných pľúcnych chorôb.

Literatúra: 1. *Camus, Ph.*: Respiratory disease induced by drugs. *Eur Respir J*, 10, 1997, s. 260–264. 2. *Rosenow, E. C.*: Drug – induced pulmonary disease. *Dis Month*, 40, 1994, č. 5, s. 265–310. 3. *Martin, W. J. II.*: Mechanism of drug induced lung disease (Editorial). *J Lab Clin Med*, 121, 1993, č. 2, s. 195–196. 4. *Martin, W. J., Rosenow, E. C.*: Amiodarone pulmonary toxicity. Recognition and pathogenesis. *Chest*, 963, 1998, s. 1242–1248. 5. *Olshansky, B.*: Amiodarone – induced pulmonary toxicity. *N Engl J Med*, 337, 1997, č. 25, s. 1814–1815. 6. *Jackson, R. M.*: Pulmonary oxygen toxicity. *Chest*, 88, 1995, s. 900–905. 7. *Coalson, J. J., King, R. J., Winter, V. T.* a spol.: Oxygen and pneumonia – induced lung injury. *J Appl Physiol*, 67, 1989, s. 346–356. 8. *Hess, E. V., Mongey, A. B.*: Drug – related lupus. *Bull Rheum Dis*, 40, 1991, č. 1, s. 1–8. 9. *Cooper, J. A. D., Matthay, R. A.*: Drug induced pulmonary disease. *Dis Month*, 33, 1987, č. 2, s. 61–120. 10. *Foucher, P., Biour, M., Blayac J. P.*: Drugs that may injure the respiratory system. *Eur Respir J*, 10, 1997, s. 265–279. 11. *Gregory, S. A., Grippivi, A.*: The clinical diagnosis of drug induced pulmonary disorders. *J Thorac Imaging*, 6, 1991, č. 1, s. 8–18. 12. *Jules-Elysee, K., White, D. A.*: Bleomycin – induced pulmonary toxicity. *Clin Chest Med*, 11, 1990, č. 1, s. 1–20. 13. *Wolkowitz, J., Sturgeon, M. B., Rawji, M.*: Bleomycin – induced pulmonary function abnormalities. *Chest*, 101, 1992, s. 97–101. 14. *Massin, F., Fur, A., Reybet-Degat, O.*: Busulfan – induced pneumopathy. *Rev Mal Respir*, 4, 1987, č. 1, s. 3–10. 15. *Bedrossian, C. W. M., Luna, M. A., Conklin, R. H.*: Alveolar proteinosis as a consequence of immunosuppression. *Hum Pathol*, 11, 1980,

s. 527–535. 16. *Watanebe, K., Sueishi, K., Tanaka, K.*: Pulmonary alveolar proteinosis and disseminated atypical mycobacteriosis in a patient with busulfan lung. *Acta Patol Jpn*, 40, 1993, č. 1, s. 63–66. 17. *Hint, L. W., Rose-now, E. C.*: Asthma producing drugs. *Ann Allergy*, 68, 1992, s. 453–462. 18. *Zimik, R. J., Cooper, J. A. Jr.*: Pulmonary disease due to antirheumatic agents. *Clin Chest Med*, 11, 1990, s. 139–150. 19. *Cannon, G. W.*: Pulmonary complications of antirheumatic drug therapy. *Semin Arthritis Rheum*, 19, 1990, s. 353–364. 20. *Heffner, J. E., Sahn, S. A.*: Salicylate – induced pulmonary edema: clinical features and prognosis. *An Intern Med*, 95, 1981, s. 405–409. 21. *Gispén, J. G., Alarcon, G. S., Johnson, J. J.*: Toxicity to methotrexate in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 14, 1987, č. 1, s. 74–79. 22. *Mc Kendry, R. J. R., Cyr, M.*: Toxicity of methotrexate compared with azathioprine in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med*, 149, 1989, s. 685–689. 23. *Tsai, J. J., Shin, J. F., Chen, CH.*: Methotrexate pneumonitis in bronchial asthma. *Int Arch Allergy Immunol*, 100, 1993, s. 287–290. 24. *Louic, S., Gamble, C. N., Cross, C. E.*: Penicillamine – associated pulmonary hemorrhage. *J Rheumatol*, 13, 1986, s. 963–966. 25. *Peces, R., Riera, J. R., Arboleya, L. R.*: Goodpasture’s syndrome in a patient receiving penicillamine and carbimazole. *Nephron*, 45, 1987, s. 316–320. 26. *Evans, R. B., Etensohn, D. B., Fawaz-Estrup, F.*: Gold lung: recent developments in pathogenesis, diagnosis and therapy. *Semin Arthritis Rheum*, 16, 1987, s. 196–205. 27. *Londino, A. V. Jr., Wolf, G. L., Calabro, J. J.*: Naproxen and pneumonitis. *J Amer Med Ass*, 252, 1984, s. 1853. 28. *Bien, M. E., Mancuso, A. A., Mink, J. H.*: Computed tomography in the evaluation of mediastinal lipomatosis. *J Comput Assist Tomogr*, 2, 1978, s. 379–383. 29. *Israel, H. L., Diamond, P.*: Recurrent pulmonary infiltration and pleural effusion due to nitrofurantoin sensitivity. *N Engl J Med*, 226, 1962, s. 1024–1026. 30. *Bruti-nel, V. M., Martin, V. J.*: Chronic, nitrofurantoin reaction associated with T-lymphocyte alveolitis. *Chest*, 89, 1986, s. 150–152. 31. *Hamadeh, M. A., Atkinson, J., Smith, L. J.*: Sulfasalazine – induced pulmonary disease. *Chest*, 101, 1992, s. 1033–1037. 32. *Katzman, M., Meade, W., Iglar, K.*: High incidence of bronchospasm with regular administration of aerosolized pentamidine. *Chest*, 101, 1992, č. 1, s. 79–81. 33. *Gearhart, M. O., Bhutani, M. S.*: Intravenous pentamidine – induced bronchospasm. *Chest*, 102, 1992, s. 1891–1892. 34. *Levine, S. J., Walsh, T. J., Martinez, A.*: Cardiopulmonary toxicity after liposomal amphotericin B infusion. *Ann Intern Med*, 114, 1991, s. 664–666. 35. *O’Donnel, A. E., Pappas, L. S.*: Pulmonary complications of intravenous drug abuse. *Chest*, 94, 1998, s. 251–253. 36. *Heffner, J. E., Harley, R. A., Schabel, S. L.*: Pulmonary reactions from illicit substance abuse. *Clin Chest Med*, 11, 1990, s. 151–162. 37. *Tashkin, D. P., Khalsa, M. E., Gorelick, D.*: Pulmonary status of habitual cocaine smokers. *Amer Rev Respir Dis*, 145, 1992, s. 92–100.

Do redakcie došlo: 15. 2. 1998

Adresa autorov: A. K., Limbová 1, 833 40 Bratislava

A. Kapellerová: Drug induced impairment of respiratory organs

The author presents an overview of the drugs used in clinical practice, that cause impairment of respiratory organs. The most frequent diseases include interstitial pneumonia with subacute course, pulmonary fibrosis and noncardiogenic pulmonary oedema. The follow up of pulmonary functions particularly diffuse capacity for CO, the decrease of which is preceded by pathological X-ray finding on the lungs, is significant for the early diagnosis of pulmonary changes.

Overte si vedomosti:

1. Ktoré lieky najčastejšie vyvolávajú pľúcne zmeny?
 - a. antibiotiká
 - b. kardiotoniká
 - c. antireumatiká
 - d. cytostatiká
2. Významné rizikové faktory pre vznik pľúcneho poškodenia sú
 - a. oxygenoterapia
 - b. kumulácia dávok
 - c. pohlavie
 - d. rádioterapia
3. Ktoré pľúcne prejavy sú najčastejšie?
 - a. bronchiolitís obliterans
 - b. intersticiálna pneumónia
 - c. pľúcna fibróza
 - d. pleuritída
4. Najčastejšie pľúcne zmeny spôsobené heroínom sú:
 - a. pneumónia
 - b. pľúcny edém
 - c. bronchospazmus
 - d. pľúcna hypertenzia
6. Ktoré vyšetrenie prispieva k včasnej diagnóze?
 - a. röntgenové
 - b. BAL
 - c. bioptické
 - d. funkčné

Správne odpovede sú na *str. 125*.

STUPŇOVÝ PROTOKOL PRE LIEČBU PERZISTUJÚCEJ PĽÚCNEJ HYPERTENZIE U NOVORODENCOV

A staged protocol for the treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn
Sasse, Sabina, Kribs, Angela, Vierzig, Anna, Roth, B.: *Pediatr*, 209, 1997, č. 5, s. 301–307

Účelom uvedenej práce je navrhnuť fázový terapeutický protokol pre liečbu perzistujúcej pľúcnej hypertenzie novorodencov (PPHN) založenej na retrospektívnych klinických skúsenostiach. Autori analyzovali klinický priebeh u 19 donosených a skoro donosených novorodencov so závažnou PPHN, liečených v rokoch 1991 – 1993 pred zavedením inhalačnej liečby monoxidu dusíka (NO). Základná liečba pozostáva z kontinuálnej sedácie a analgézie, podpory cirkulácie dobutamínom, dopamín a substitúcie 5 % albumínu alebo erymasy, mechanickej hyperventilácie, alkalickéj liečbe, instilácii surfaktantu. Ku konzekutívnej liečbe patrí podanie noradrenalinu, vysokofrekvenčnej ventilácie

(HFOV), prostacyklínu (PGI₂) a extrakorporálnej membránovej oxygenačnej liečby (ECMO) so vstupnými kritériami pre každý stupeň liečby. Výsledky sledovania poukazujú na to, že včasný vzostup priemerného systémového arteriálneho tlaku je spôsobený norepinefrínom a HFOV proces je pre pacienta s PPHN užitočný. Stupňový protokol je použiteľný vo väčšine novorodeneckých jednotiek intenzívnej starostlivosti, na ktorých je nedostupná inhalácia NO a ECMO a obsahuje všetky vstupné kritériá pre obidva spôsoby liečby.

Kardošová

MEDIKAMENTÓZNA LIEČBA A RECIDÍVA PROFYLAXIÍ SUPRAVENTRIKULÁRNYCH TACHYKARDIÍ

Medikamentöse Therapie und Rezidivprophylaxe supraventrikulärer Tachyasshytmien

Steinbigler, P., Haberl, R., Steinbeck, G.: *Internist*, 39, 1998, č. 1, s. 19–32

Autori z internej kliniky univerzitetnej nemocnice v Mníchove podávajú prehľad medikamentózneho diferenciálneho liečenia supraventrikulárnych tachykardií, opierajúc sa pri tom o ich patogenézu. Napriek existencii katetrizačnej ablácie je aj dnes antiarytmická akútna medikamentózna liečba a profylaxia u týchto stavov stále nenahraditeľná. Pred započatím antiarytmickej farmakoterapie je treba zistiť možnosti liečby kardiálnych alebo extrakardiálnych príčin týchto stavov a zvážiť riziká, i prospech takejto liečby.

Liečba akútnych stavov. Pri sinusovej tachykardii je treba dať prednosť betablokátorom. Naproti tomu zregulovanie atriálnych tachykardií je obtiažnejšie a často sa dá dosiahnuť kontrola frekvencie komôr dromotropnými látkami (antagonisty kalcia, betablokátor, digitális). Pri uzlovej reentry tachykardii a ortodrómovej tachykardii s akcesórnou dráhou vedenia vzruchu, je krátkodobý účinný adenozin ako variant antagonistu kalcia typu verapamilu. Pri antidrómovej tachykardii s akcesórnou dráhou vedenia vzruchu sa má napred podať aj malin. Antagonisty kalcia typu verapamilu, adenozin a digitális sú kontraindikované. Pri predsieňovej fibrilácii, pri pokročilom poškodení srdca a pri zväčšení ľavej predsieni nad 55 mm, trvajúcim viac ako rok, je len malá nádej na úspech kardioverzie. Tu je miesto pre znižovanie frekvencie komôr digitálisom, betablokátorom alebo antagonistami kalcia typu verapamilu za súčasnej dlhodobej antikoagulačnej liečby. Regularizácia sinusového rytmu sa má navodzovať pri akútne vzniknutých fibriláciách predsieni, nie neskor-

šie ako do troch dní. Ak fibrilácia trvá dlhšie, má pokusu o navodenie sinusového rytmu predchádzať 2 – 3 týždne trvajúca antiregulačná liečba, aby sa znížilo riziko embólie pri kardioverzii. Pri fluttere predsieni sa postupuje rovnako ako pri fibrilácii, pričom sa možno pokúsiť o intraatriálnu alebo transezofageálnu vysokofrekvenčnú stimuláciu, čím sa dá dosiahnuť sinusový rytmus, alebo vznik fibrilácie predsieni s malým prevodom na komory.

Recidíva profylaxií. Pri atriálnych tachykardiách sa užívajú antiarytmiká triedy IC, IA alebo III, v kombinácii s digitálisom, verapamilom alebo betablokátorom. Pri profylaxii reentry uzlových tachykardií, sú prostriedkami voľby antagonisty kalcia alebo betablokátor. Pri ortodrómovej tachykardii sa má použiť monoterapia betablokátorom. Pri antidrómovej tachykardii sa má dať prednosť sotalolu. Trvalý úspech však dnes zaručuje v prvom rade ablácia akcesórnej dráhy vedenia vzruchu. Na udržanie sinusového rytmu po úspešnej kardioverzii pre flutter alebo fibriláciu predsieni sa má pri súčasnej srdcovej chorobe používať sotalol, pri kardiálnej insuficiencii amiodaron, v ostatných prípadoch antiarytmiká triedy IC alebo IA v kombinácii s digitálisom, betablokátorom alebo antagonistami kalcia. Profylaxia sa môže vynechať, ak epizódy fibrilácie predsieni sú zriedkavé (viac ako raz bez recidívy). V ostatných prípadoch má byť profylaxia po úspešnej kardioverzii trvalá.

Menkyna



SUPRAVENTRIKULÁRNE TACHYARYTMIE KARDIÁLNE, EXTRAKARDIÁLNE A ARYTMOGÉNNE VEDLAJŠIE ÚČINKY ANTIARYTMÍK

Supraventrikuläre Tachyarytmien

Kardiale, extrakardiale und arrhythmogene Nebenwirkungen von Antiarrhythmika

Meinertz, T., Willems, C., Weiss, Ch: *Internist*, 39, 1998, č. 1, s. 33–37

Autori z internej kliniky a polikliniky univerzitetnej nemocnice v Hamburgu-Eppendorfe zdôrazňujú potrebu dôkladného ovládania širokej škály nežiadúcich účinkov antiarytmik a nemenej dôsledného ich sledovania. Časté kontroly treba robiť najmä na začiatku antiarytmickej liečby. Mnohé antiarytmiká sa vyznačujú malou terapeutickou šírkou a diferencovaným účinkom. Treba sa však venovať nielen kardiálnym pôsobiacim nežiadúcim účinkom ale aj extrakardiálnym, a osobitný zreteľ treba venovať proarytmickému pôsobeniu niektorých z týchto liekov.

V súčasnosti k farmakoterapii arytmií pristupujú čoraz vo väčšom meradle elektroterapeutické postupy, ale aj tak predstavujú antiarytmiká stále pevný základ antiarytmickej liečby. Ich nasadenie však podľa najnovších poznatkov má nielen obme-

dzené indikácie, ale aj rad vedľajších kardiálnych, extrakardiálnych a proarytmogénnych účinkov. Z kardiálnych je to predovšetkým tlmenie tvorby vzruchov a obmedzovanie kontroly myokardu. Z extrakardiálnych hrá úlohu najmä dlhé podávanie (napr. amidarónu). No najzávažnejšie vedľajšie a nežiaduce účinky sú proarytmogénne, najmä u pacientov s komorovými arytmiami, so zreteľne obmedzenou funkciou ľavej komory a z anamnézy zrejmu kardiálnou insuficienciou.

V podstate sa dá tvrdiť, že všetky antiarytmiká majú aj proarytmogénne účinky. Dajú sa zavčas rozpoznať a adekvátne liečiť, ak sa dôsledne vykonávajú kardiologické vyšetrenia pred a najmä po zavedení liečby takými prípravkami.

Menkyna