

C.Z.U.: 616.24-02:615.21.3

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.2-79.40>

AFEȚIUNILE PULMONARE INDUSE DE MEDICAMENTE

Eugenia VASILACHE, asist. univer., farmacolog clinician,

Lucia ȚURCAN, dr. în șt. med., conf. univer.,

Lilia PODGURSCHI, dr. în șt. med., conf. univer.,

Ina GUȚU, dr. în șt. med., asist. univer.,

Anastasia CARACAȘ, asist. univer., farmacolog clinician,

Maria MIHALACHI-ANGHEL, asist. univer., farmacolog clinician,

Nicolae BACINSCHI, dr. hab. în șt. med., prof. univer.

IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

e-mail: nicolae.bacinski@usmf.md

Rezumat.

Afecțiunile pulmonare induse de medicamente (APIM) s-au estimat a fi determinate de toxicitatea directă și de toxicitatea mediată imun. Toxicitatea directă poate surveni datorită leziunii directe cauzate de preparatul medicamentos sau prin producerea de metaboliți reactivi, inducerea stresului oxidativ și citotoxicitate directă asupra celulelor epiteliale alveolare și endoteliale cu declanșarea procesului inflamator și a edemului pulmonar. Toxicitatea pulmonară mediată imun se poate prezenta prin reacții alergice, idiosincrazice, infiltrarea celulelor imune și eliberarea de citokine. Afecțiunile pulmonare induse de medicamente pot fi clasificate în acute (sindromul de detresă respiratorie acută, reacții de hipersensibilitate) și cronice (boala pulmonară interstițială, fibroza pulmonară etc.). În geneza afecțiunilor pulmonare induse de medicamente pot fi implicate preparatele antineoplazice (47.69%), cardiovasculare (11.18%), antireumatice (9.98%), antimicrobiene (5.86%), hormonale (5.66%), imunomodulatoare (3.83%), hematologice (3.51%), gastrointestinale (2.53%), analgezice și antiinflamatoare nesteroidiene (2.38%), psihotrope (2.18%), medicamentele cu influență asupra sistemului nervos central (2.01%), urinar (1.05%) și respirator (0.77%).

Cuvinte cheie: afecțiuni pulmonare, toxicitate, reacții adverse.

Summary. Drug-induced lung diseases.

Drug-induced lung injury (DILI) has been estimated to be caused by direct toxicity and immune-mediated toxicity. Direct toxicity can occur due to direct injury caused by the drug preparation or through the production of reactive metabolites, induction of oxidative stress and direct cytotoxicity on alveolar epithelial and endothelial cells with the onset of inflammation and pulmonary edema. Immune-mediated pulmonary toxicity may present as allergic, idiosyncratic reactions, immune cell infiltration and cytokine release. Drug-induced lung diseases can be categorized into acute (acute respiratory distress syndrome, hypersensitivity reactions) and chronic (interstitial lung disease, pulmonary fibrosis, etc.). The genesis of drug-induced lung diseases may involve antineoplastic (47.69%), cardiovascular (11.18%), antirheumatic (9.98%), antimicrobial (5.86%), hormonal (5.66%), immunomodulatory (3.83%), hematologic (3.51%), gastrointestinal (2.53%), analgesic and non-steroidal anti-inflammatory (2.38%), psychotropic (2.18%), drugs with influence on the central nervous system (2.01%), urinary (1.05%) and respiratory (0.77%).

Keywords: lung diseases, toxicity, side effects.

Резюме. Лекарственно-индуцированные заболевания легких.

Лекарственно-индуцированные поражения легких (ЛПЛ) могут быть обусловлены прямой токсичностью и иммуноопосредованной токсичностью. Прямая токсичность может возникать вследствие прямого повреждения, вызванного лекарственным препаратом или путем образования реактивных метаболитов, индукции окислительного стресса и прямой цитотоксичности на альвеолярные эпителиальные и эндотелиальные клетки с развитием воспаления и отека легких. Иммуноопосредованная токсичность легких может проявляться в виде аллергических или идиосинкразических реакций, инфильтрации иммунных клеток и выброса цитокинов. Лекарственно-индуцированные заболевания легких можно разделить на острые (острый респираторный дистресс-синдром, реакции гиперчувствительности) и хронические (интерстициальная болезнь легких, фиброз легких и т.д.). Лекарственно-индуцированные поражения легких могут быть вызваны противоопухолевыми (47,69%), сердечно-сосудистыми (11,18%), противоревматическими (9,98%), противомикробными (5,86%), гормональными (5,66%), иммуномодулирующими (3,83%), гематологическими (3,51%), желудочно-кишечными (2,53%), анальгетическими и нестероидными противовоспалительными препаратами (2,38%), психотропными (2,18%), препаратами, влияющие на центральную нервную систему (2,01%), мочевыделительную (1,05%) и дыхательную систему (0,77%).

Ключевые слова: заболевание легких, токсичность, побочные эффекты.

Introducere.

Afecțiunile pulmonare induse de medicamente (APIM) constituie un spectru larg de tulburări pulmonare cauzate de diverse preparate farmacologice (antitumorale, cardiovasculare, antireumatice, imunodepresive, antibacteriene, antiinflamatoare nesteroidiene, hormonale, psihotrope etc.). S-a constatat, că leziunile pulmonare induse de medicamente constituie un efect advers, deseori nespecific, care poate implica căile respiratorii, parenchimul (alveolele, interstițiul), pleura, sistemul vascular și neuromuscular. Manifestările clinice, radiologice și histologice pot fi variate și se pot prezenta prin pneumonie (boala pulmonară interstițială), pneumonită, fibroză pulmonară, bronhospasm, edem pulmonar non-cardiogen, sarcoidoză, pleurezie, sindromul de detresă respiratorie acută etc. [1, 2, 6, 7, 11, 16, 17].

Etiologia patologiilor pulmonare poate fi diversă și complexă. Apariția simptomelor și sindroamelor clinice pulmonare fără o etiologie clară prezintă o problemă în stabilirea diagnosticului patologiei pulmonare. Înțelegerea și gestionarea APIM este dificilă datorită: manifestărilor comune cu alte patologii pulmonare; imposibilitatea stabilirii cauzale a implicării medicamentelor în patologia pulmonară; utilizarea de durată a multor medicamente pentru tratamentul maladiilor cronice și stărilor patologice în condiții de ambulator, inclusiv a preparatelor din lista medicamentelor eliberate fără prescripție medicală (OTC). Din aceste considerente APIM constituie o problemă din ce în ce mai actuală și necesită o abordare minuțioasă [1, 9].

În literatură s-a stipulat, că APIM pot fi cauzate de circa 350-500 de preparate [2, 11]. Un studiu efectuat în perioada 2004-2021 a constatat că în geneza afecțiunilor pulmonare induse de medicamente (APIM) au fost implicate preparatele antineoplazice (47.69%), cardiovasculare (11.18%), antireumatice (9.98%), antimicrobiene (5.86%), hormonale (5.66%), imunomodulatoare (3.83%), hematologice (3.51%), gastrointestinale (2.53%), analgezice și antiinflamatoare nesteroidiene (2.38%), psihotrope (2.18%), ale medicamente cu influență asupra sistemului nervos central (2.01%), asupra sistemului urinar (1.05%) și respirator (0.77%) [1, 6]. O incidență mai mare de APIM a fost determinată la bărbați, la persoanele peste 60 ani, la pacienții cu afecțiuni pulmonare preexistente și cu o administrare concomitentă de mai multe medicamente, cu o rată de mortalitate până la 36% [2, 8].

S-a constatat, că incidența APIM poate constitui circa 3-5% sau 4,1-12,4 cazuri la un million de persoane. Din aceste considerente, depistarea APIM

constituie o problemă actuală pentru specialiștii din toate domeniile și necesită o examinare minuțioasă a pacientului, cu culegerea anamnezei a preparatelor administrate și o conlucrare cu alți specialiști. Nediagnosticarea reacțiilor adverse, deseori determină inițierea altui tratament medicamentos, cu un impact negativ asupra sănătății pacientului, deja afectat de complicațiile survenite, cât și asupra patologiei de bază. Astfel, prezența febrei, identificarea condensatelor pulmonare se poate aprecia ca o infecție bacteriană, care duce la prescrierea de antibacteriene fără un rezultat pozitiv. Lipsa eficacității la tratament antibacterian poate fi apreciat ca o rezistență la antimicrobiene, conducând la modificarea antibioterapiei, spitalizarea sau prelungirea spitalizării pacientului. În anumite situații apariția unor simptome, precum bronhospasmul poate determina inițierea unui tratament simptomatic (bronholiticele inhalatorii) sau tusea, apreciată ca o bronșită cronică sau boala de reflux pentru care se inițiază tratament sau investigații suplimentare. În aceste cazuri, acestea pot fi induse de administrarea mai multor grupe de medicamente [1, 2, 5, 6, 14, 16].

Cele menționate evidențiază că, apariția unor manifestări pulmonare neclare la pacient necesită o analiză detaliată prin culegerea anamnezei despre medicația administrată, timpul apariției, simptomelor clinice, paraclinice și instrumentale pentru depistarea posibilelor APIM cu elaborarea ulterioară a tacticii de conduită și tratament. Concomitent, este necesară o școlarizare a pacientului referitor la monitorizarea preparatelor medicamentoase administrate pentru a preveni dezvoltarea complicațiilor pulmonare periculoase sau ireversibile la pacient.

Scopul lucrării a constat în analiza și sistematizarea afecțiunilor pulmonare induse de medicamente cu atenționarea medicilor despre particularitățile complicațiilor pulmonare pentru diagnosticarea și interpretarea corectă, și optimizarea conduitei pacienților cu leziuni pulmonare medicamentoase.

Materiale și metode.

Au fost selectate și analizate circa 43 articole din literatura de specialitate în baza de date PubMed în perioada 2000-2024 referitor la afecțiunile pulmonare induse de medicamente în limba română, engleză și rusă cu includerea în bibliografie a 17 surse.

Rezultate și discuții.

Reacțiile adverse pulmonare la medicamente se pot manifesta prin diverse simptome și sindroame clinice care sunt variate de la medicament la medicament [1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 17]. Medicamentele ce provoacă diverse complicații pulmonare au fost grupate după sindroamele clinice specifice (tab.1).

Tabelul 1.

Simptomele și sindroamele clinice pulmonare provocate de medicamente [11].

Simptomul, sindromul	Medicamentul, grupa de medicamente
Bronhospasm	Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IEC), Acetilcisteina, Amiodarona, Aminoglicozidele, Amfotericina B, Acidul acetilsalicilic, Antiinflamatoarele nesteroidiene, Beta-adrenoblocantele, Carbamazepina, Cefalosporinele, Eritromicina, Penicilina, Nitrofurantoină, Propofolul, Respiridona, Suxametoniu, Sulfanilamidele
Tusea	IEC, Amiodarona, Fentanilul, Metotrexatul, Nitrofurantoina, Omeprazolul, Propofolul, Statinele, Steroizii, Sulfanilamidele
Bronșiolită, pneumonie	Amiodarona, Amfotericina B, Carbamazepina, Nitrofurantoina, Cocaina, Anticonvulsivantele, Levetiracetam, Inhibitorii pompei de protoni (IPP), Glucorticoizii inhalatori, Antidiabeticele orale, Antipsihoticele
Pneumonita interstițială	Amiodarona, Metotrexatul, Nitrofurantoina, Metadona, Carbamazepina, Penicilamina, Sulfametoxazol/Trimetoprim, Fenitoina, Amfotericina B
Boli alveolare	Amiodarona, Uleiurile minerale, Acidul acetilsalicilic, Azatioprina, Morfina, Carbamazepina, Nitrofurantoina, Fenitoina, Metotrexatul
Patologii ale pleurei, pleurizii	Amiodarona, Nitrofurantoina, Penicilamina, Hidralazina, Isoniazida, Chinidina, Acidul valproic, Metotrexatul, Anticoagulatele, Bromocriptina, Preparatele tocolitice
Hemoragii parenchima-toase	Amiodarona, Nitrofurantoina, Anticoagulatele, Penicilamina, Chimioterapicele, Penicilina, Propiltiouracilul, Hidralazina, Isoniazida, Streptokinaza, Surfactantul, Montelukastul, Azatioprina
Edem pulmonar noncardiogen	Metadona, Fenotiazida, Protamina, Sulfasalazină, Tocoliticele, Sulfametoxazol/Trimetoprim, Hidroclortiazida, Acidul retinoic (metabolitul vitaminei A), Acidul acetilsalicilic, Opioidel

Tabelul 2.

Manifestări radiografice de boli pulmonare induse de medicamente [10].

Opacități alveolare focale	Opacități alveolare difuze Edem pulmonar	Opacități interstițiale difuze	Noduli pulmonari
Amiodaronă Nitrofurantoină Aspirina Penicilina Sulfonilamide Aspirații de uleiuri minerale	Cocaina Heroină Interleukina-2 Morfina Ritodrina Salicilații Terbutalina	Metotrexat Nitrofurantoina Busulfan Metotrexat Amiodarona Sărurile de aur Oxygen	Amiodarona Bleomicin Ciclosporina Aspirație de uleiuri minerale

Diagnosticul complicațiilor medicamentoase pulmonare poate fi stabilit și în baza datelor instrumentale. Radiografia toracică, tomografia computerizată pot confirma prezența unor modificări pulmonare. Afecțiunile evidențiate radiografic sunt diferite de la medicament la medicament. Astfel, în baza formei, intensității și localizării modificărilor apărute pot fi diagnosticate complicațiile postmedicamentoase pulmonare. La fel au fost grupate medicamentele cu aceleași manifestări radiografice, care sunt redată în tabelul ce urmează (tab.2) [10].

Înțelegerea mecanismului de apariție a complicațiilor pulmonare clarifică apariția și dezvoltarea lor. Mecanismele leziunii pulmonare indusă de medicamente sunt variabile și multifactoriale și includ efecte citotoxice asupra

celulelor endoteliale și capilare alveolare, leziuni pulmonare mediate imun, depunere pulmonară de medicamente, stres oxidativ, și dereglarea sistemului imunitar și altele [2].

Există diverși alți factori ce pot contribui la apariția afecțiunilor pulmonare. Astfel, inhibitorii pompei protonice, care cresc pH-ul gastric, favorizează colonizarea bacteriană și transferul către sistemul respirator. Efectele secundare sedative și anticolinergice ale antipsihoticelor, antiepilepticelor cresc riscul de aspirații pulmonare prin scăderea peristaltismului intestinal. Astfel, cauzele afecțiunilor pulmonare sunt diverse cu mecanisme complexe, iar abordarea corectă a medicației prescrisă pacientului poate preveni complicațiile pulmonare provocate de medicamente [8, 13].

Diagnosticul și tratamentul APIM necesită o abordare multidisciplinară coordonată cu elaborarea unor linii directoare, privind gestionarea acestor pacienți. Recomandările subliniază importanța interacțiunii multidisciplinare (medici de diferite specialități și farmacologi clinicieni) în diagnosticul și managementul APIM prin: examinarea fizică și anamneza detaliată a medicației pacientului; determinarea simptomelor vitale și testelor de laborator relevante; testarea instrumentală a funcției respiratorii (spirometrie, tomografie computerizată, investigații imagistice); efectuarea diagnosticului diferențial, inclusiv prin testarea microbiană și serologică. În aceste situații se pot obține date suplimentare referitor la mecanismele ce stau la baza APIM, identificarea biomarkerilor moleculari mai specifici și elaborarea de strategii eficiente. Managementul APIM poate deveni mai eficient prin educația pacienților și implicarea în monitorizarea reacțiilor adverse posibile [3].

Concluzii.

1. Afecțiunile pulmonare induse de medicamente constituie o problema actuală pentru medicină, datorită incidenței în creștere și a numărului de preparate implicate.

2. În etiologia afecțiunilor pulmonare pot fi implicate o gamă variată de grupe de preparate, precum antineoplazice, cardiovasculare, antireumatice, antimicrobiene, hormonale, imunomodulatoare, hematologice, gastrointestinale, analgezice și antiinflamatoare nesteroidiene, psihotrope, medicamentele cu influență asupra sistemului nervos central, urinar și respirator.

3. Afecțiunile pulmonare induse de medicamente constituie efecte adverse, deseori nespecifice, care pot implica căile respiratorii, parenchimul (alveolele, interstițiul), pleura, sistemul vascular și neuromuscular.

4. Manifestările clinice, radiologice și histologice pot fi variate și se pot prezenta prin pneumonie (boala pulmonară interstițială), pneumonită, fibroză pulmonară, bronhospasm, edem pulmonar non-cardiogen, sarcoidoză, pleurezie, sindromul de detresă respiratorie acută etc.

5. Evaluarea și analiza preparatelor implicate în etiologia reacțiilor adverse pulmonare va sesiza medicii practicieni în necesitatea abordării patologiei pulmonare induse de medicamente prin monitorizarea eficientă a terapiei medicamentoase.

Bibliografie.

1. Annareddy S., Ghewade B., Jadhav U., Wagh P. *Navigating Drug-Induced Lung Disease (DILD): A Comprehensive Review on Management and Prevention Strategies*. Cureus. 2024 Sep 22;16(9):e69954
2. Bridi G.D.P., Fonseca E.K.U.N., Kairalla R.A. et al. *Drug-induced lung disease: a narrative review*. J Bras Pneumol. 2024;50(4):e20240110.
3. Conte P., Ascierto P.A., Patelli G. et al. *Drug-induced interstitial lung disease during cancer therapies: expert opinion on diagnosis and treatment*. ESMO Open. 2022 Apr;7(2):100404.
4. Gidaris D., Priftis N., Anthracopoulos M. B. *Pulmonary Complications of Drug Therapy*. Respiratory Medicine, 2017 241–262.
5. Gonçalves D., Moura R., Ferraz C. et al. *Carbamazepine-induced interstitial pneumonitis associated with pan-hypogammaglobulinemia*. Respir. Med. Case Rep., 2012; 5: 6-8.
6. Jiang T., Su H., Xu J. et al. *Drug-induced interstitial lung disease: a real-world pharmacovigilance study of the FDA Adverse Event Reporting System from 2004 to 2021*. Ther Adv Drug Saf. 2024 Jan 27;15:20420986231224227.
7. Jo T., Michihata N., Yamana H. et al. *Risk of drug-induced interstitial lung disease in hospitalised patients: a nested case-control study*. Thorax. 2021 Dec;76(12):1193-1199.
8. Liapikou A., Cilloniz C., Torres A. *Drugs that increase the risk of community-acquired pneumonia: a narrative review*. Expert Opin Drug Saf. 2018 Oct;17(10):991-1003.
9. Matsumoto M., Ito I., Kadowaki S. *Drug-induced interstitial lung disease due to over-the-counter cold medicine taken daily for 25 years: a case report*. J Med Case Rep. 2023 Feb 27;17(1):83.
10. Özkan M., Dweik R.A., Ahmad M. *Drug-induced lung disease*. Cleveland Clinic Journal of Medicine, 2001; 68(9): 636-642.
11. Raghunathan N., Balasubramanian A., Ramalingam R. *Drug Induced Pulmonary Disease-A Mini Review*. Res. J. Pharm. and Tech., 2019; 12(9): 4583-4588.
12. Sato S., Oba T., Ohta H. et al. *Levetiracetam-induced interstitial lung disease in a patient with advanced lung cancer*. Respir Med Case Rep. 2020 Sep 28;31:101241.
13. Taipale H., Lampela P., Koponen M. et al. *Antiepileptic Drug Use Is Associated with an Increased Risk of Pneumonia Among Community-Dwelling Persons with Alzheimer's Disease-Matched Cohort Study*. J Alzheimers Dis. 2019;68(1):127-136.
14. Ufuk F., Bayraktaroglu S., Rüksan Ütebey A. *Drug-induced lung disease: a brief update for radiologists*. Diagn Interv Radiol. 2023 Jan 31;29(1):80-90.
15. Анаев Э.Х. *Лекарственно-индуцированное интерстициальное заболевание легких: подходы к диагностике и лечению*. Терапевтический архив. 2020; 92 (3): 84–91. doi: 10.26442/00403660.2020.03.000399.

16. Остроумова О.Д., Листратов А.И., Кочетков А.И., Сычёв Д.А. *Лекарственные средства, приём которых ассоциирован с развитием лекарственно-индуцированных интерстициальных заболеваний лёгких*. Качественная клиническая практика. 2021;(2):39-51. doi.org/10.37489/2588-0519-2021-2-39-51.
17. Орлова Н. В., Остроумова О. Д., Ших Е. В. и др. *Лекарственно-индуцированные поражения легких противоопухолевыми препаратами: диагностика, особенности клинического течения, факторы риска, дифференциальный диагноз, лечение, профилактика*. ч. 1. Туберкулёз и болезни лёгких. 2021. 99 (7):55-62. doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-7- 55-62.