

# Reakcje nadwrażliwości na leki Glikokortykosteroidy i leki przeciwhistaminowe

Dr n. med.  
**Marzena Justyna  
Mierzejewska**

Dr n. med.  
**Aleksandra Kucharczyk**

Prof. dr hab. n. med.  
**Karina Jahnz-Różyk**

WIM Zakład Immunologii  
i Alergologii Klinicznej,  
Warszawa

Kierownik zakładu:  
Prof. dr hab. n. med. Karina  
Jahnz-Różyk

T E R A P I A

## Drug hypersensitivity reactions. Glucocorticosteroids and antihistaminics.

### S U M M A R Y

Patients quite often claim for adverse reactions of drugs used for different indications. Allergologist should confirm or exclude connection and describe type of reaction which is elicited by medicine. It is particularly important in cases when adverse reaction of drug means enhancing symptoms of primary disease. This paper describes rules of drug hypersensitivity diagnostics with special view for drugs used for treatment of allergic reactions

**Pacjenci często przypisują różnego rodzaju reakcje stosowanym preparatom terapeutycznym. Zadaniem alergologa jest potwierdzenie lub wykluczenie związku i określenie typu reakcji wywołanej stosowaniem leku. Jest to szczególnie ważne w sytuacjach gdy leki mogą nasilać objawy, z powodu których są zalecane. Artykuł opisuje zasady diagnostyki reakcji na leki ze szczególnym uwzględnieniem preparatów wykorzystywanych do leczenia reakcji alergicznych.**

Mierzejewska M.: Reakcje nadwrażliwości na leki. Glikokortykosteroidy i leki przeciwhistaminowe. Alergia, 2009, 1: 43-46

„Uczulenie na lek” jest sformułowaniem często wykorzystywanym przez chorych do opisywania wszelkich nowych objawów powstałych w okresie przyjmowania danego preparatu. Dokładny wywiad i badanie przedmiotowe przybliżają nas do rozpoznania niekoniernie potwierdzającego podejrzenie chorego.

## Podział reakcji polekowych

95% reakcji polekowych wynika ze znanego mechanizmu działania leku (tzw reakcje typu A- ‘augmented’), przy przekroczonej dawce lub dużej wrażliwości chorego na zastosowany preparat. Przykładem takich reakcji jest krwawienie z przewodu pokarmowego czy też nefropatia po zastosowaniu niesterydowych leków przeciwzapalnych lub hipotonia po lekach moczopędnych.

**Efektu reakcji typu C-** ‘delayed’ jak karcinogeneza lub teratogeneza nie wiążemy zazwyczaj z aktualnie stosowanym lekiem. Przed tego typu późnymi reakcjami niepożądanymi uchronić nas mają badania przed rejestracyjne nowo wprowadzanego preparatu i wieloletnia obserwacja i raportowanie zdarzeń już po rejestracji.

**Reakcje typu E-** ‘end of dose’ obserwowane są natomiast natychmiast i wynikają z nagłego odstawienia preparatu. Przykładem będą drgawki po nagle odstawionym leczeniu benzodwiazepinami.

**Reakcje typu B** – ‘bizarre’ i C- ‘chemical’ są dużą grupą reakcji niezwiązanych z dawką leku, nieprzewidywalnych i występujących tylko u niektórych osób. Należą tu typowe reakcje alergiczne wczesne i opóźnione oraz reakcje pseudoalergiczne nie wykorzystujące mechanizmów immunologicznych, które jednak klinicznie są bardzo często podobne do reakcji alergicznych.

Typowym przykładem jest nadwrażliwość na kwas acetylosalicylowy wywołujący reakcje nadwrażliwości manifestujące się jak wiele reakcji alergicznych - pokrzywką, skurczem oskrzeli wyciekami z nosa czy anafilaksją. Do tej grupy działań nadwrażliwych należą reakcje toksyczne manifestujące się n.p. w przypadku dapsonu- neuropatią czy też azatiopryny supresją szpiku. Coraz nowsze badania przyczyniają się do wyjaśniania tła tych reakcji. Farmakogenetyka pozwoliła na wykazanie polimorfizmu genu kodującego metylotransferazę tiopurynową jako przyczyny toksyczności azatiopryny wobec szpiku. Nie należy więc negować zgłaszanych przez chorego i według niego, powiązanych z lekiem, objawów. Innym pytaniem jest czy objawy znajdują się w zakresie diagnostyki alergologa czy też zależy nam po prostu na wyjaśnieniu przyczyn dolegliwości dokuczających choremu.

## Mechanizmy

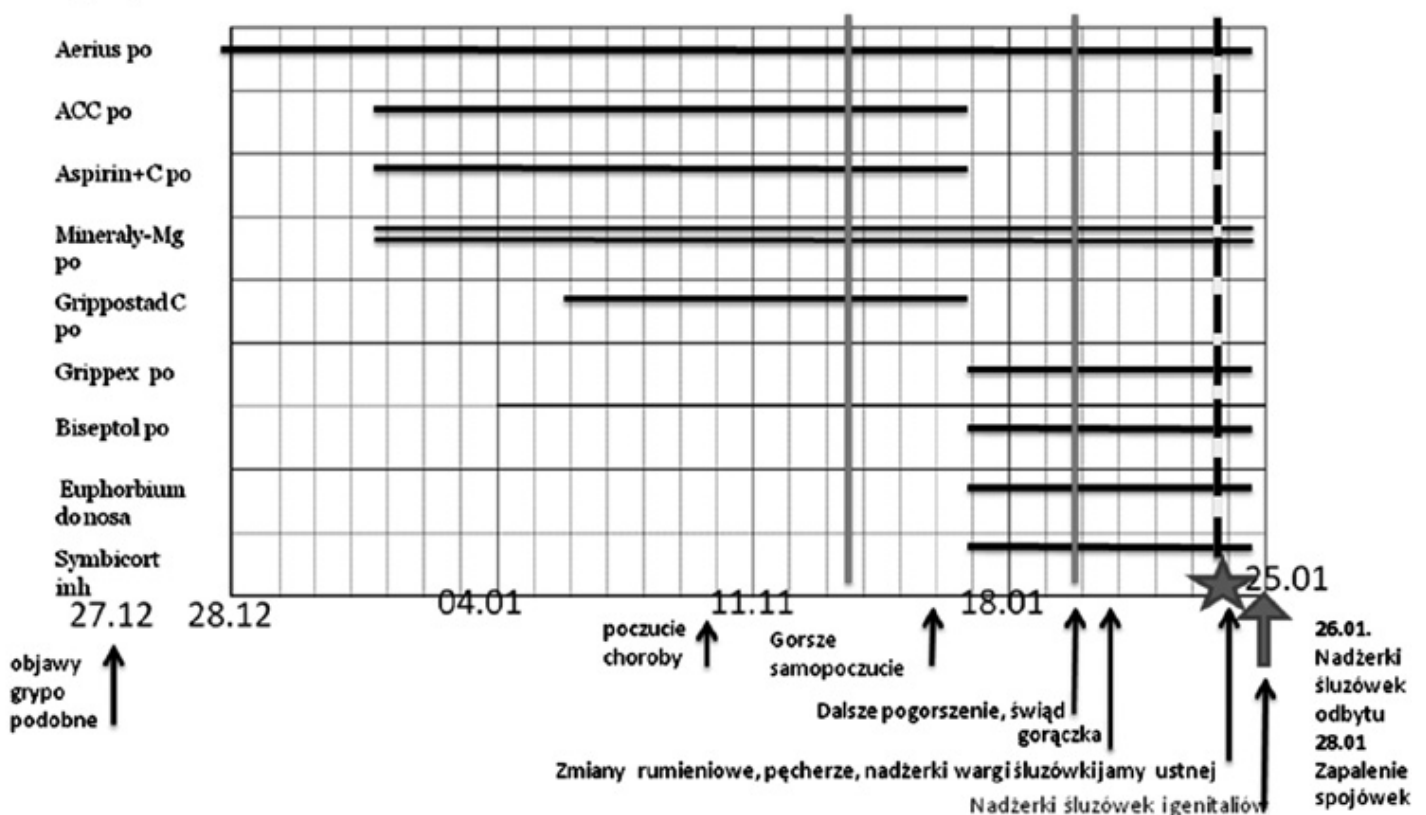
Do najczęściej spotykanych mechanizmów reakcji nadwrażliwości niealergicznych zaliczamy:

- nieswoiste uwalnianie histaminy (wankomycyna, opiaty, środki kontrastowe)
- nadmiar bradykinin (ACE-I)
- aktywację drogi dopełniacza (środki kontrastowe, protamina)
- metabolizm leukotrienów (NLPZ). Skurcz oskrzeli po zastosowaniu  $\beta$ -2 mimetyków jest również efektem tego typu reakcji.

1  
RYC.

Przykład graficznego zapisu wywiadu lekowego. w/g badania EuroScar

A.K.; M; 07.07.70



Typ reakcji polekowej nie jest niestety, dla celów diagnostycznych charakterystyczny dla danego leku lub grupy preparatów. Jednocześnie jak już wspomniano objawy kliniczne bywają wspólne dla reakcji alergicznych i nie alergicznych.

Objawy pseudoalergiczne najczęściej przypominają reakcje z nadwrażliwości typu I związane z degranulacją komórki tucznej. Klinicznie w obu typach reakcji możemy obserwować- różnie nasilone

objawy anafilaksji: pokrzywkę, skurcz oskrzeli, kolkę jelitową biegunkę i in. (typ I).

W przypadku tego typu objawów, ze względu na ich charakter, pacjent dość szybko trafia do alergologa. Inne typy nadwrażliwości nie zawsze manifestują się w sposób oczywisty w powiązaniu z lekiem i pacjent może być diagnozowany w kierunku pierwotnych chorób skóry lub układu krwiotwórczego.

Należy przypomnieć że typ II reakcji nadwrażliwości objawia się pęcherzycą, granulocytopenią, trombocytopenią czy też anemią hemolityczną.

Reakcje typu kompleksów immunologicznych (typ III) to zapalenia naczyń o dość charakterystycznej symptomatologii.

Reakcje późne (typ IV) to różnego rodzaju reakcje skórne: wyprysk, zmiany grudkowo-rumieniowe, rumień toksyczny, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa Johnsona, zespół toksycznej nekrolizy naskórka.

U chorego może występować jednoczesna nadwrażliwość na różnego rodzaju substancje chemiczne jak NLPZy, leki przeciwbakteryjne i dodatki do żywności. Zespół wieloważnej alergii na leki (MDAS- multiple drug allergy syndrome) wynika z nadmiernej reakcji na hapteny prowadzący do niejednorodnej odpowiedzi immunologicznej.

Reakcja na leki to najczęściej reakcja na hapten - lek po związaniu z białkiem (wiązanie kowalencyjne) uzyskuje właściwości immunogenne.

Teoria haptenowa nie wyjaśnia patomechanizmu reakcji wywoływanych przez substancje nie będące haptenami: hormony, szczepionki, surowice, enzymy. Dla niektórych leków (trimetoprim, karbamazepina, lamotrygina) immunogenne są produkty metabolizmu - ich działanie obejmuje hipoteza pro-haptenowa.

Hipoteza p-i stanowi próbę wyjaśnienia podłoża reakcji leków niemetalizowanych. Lek dzięki niekowalencyjnym wiązaniom jest prezentowany przez komórkę prezentującą antygen i dalej rozpoznawany przez receptor na limfocytach T. Hipoteza niebezpieczeństwa określa lek jako sygnał uszkodzający komórkę i wzbudzający 'sygnał niebezpieczeństwa' co dalej prowadzi do aktywacji komórek prezentujących antygen i aktywujących dziewicze limfocyty. Mimo tych czterech teorii próbujących wyjaśnić powstawanie reakcji nadwrażliwości na leki nauki podstawowe sięgają coraz głębiej w strukturę molekularną substancji i reakcji między nimi. Wiadomo że nie istnieje jeden model mechanizmu wspólny dla wszystkich reakcji.

## Symptomatologia warunkuje diagnostykę

Najprostsze diagnostycznie wydają się sytuacje kiedy chory jest kierowany do diagnostyki z powodu powtarzalnych reakcji pozostających w bezpośrednim związku z przyjętym lekiem. Takie sytuacje dotyczą pokrzywki, duszności czy obrzęku naczynioruchowego po zażyciu kwasu acetylosalicylowego, różnego typu osutek po aminopenicylinach czy też reakcji anafilaktycznej po lekach miejscowo znieczulających. W praktyce najczęściej spotykamy się z chorymi, podającymi liczne objawy niekoniecznie związane bezpośrednio z przyjęciem leku lub też reakcje po licznych preparatach czy też uzyskujemy informację że reakcja wystąpiła po antybiotyku lub leku przeciw bólowym bez możliwości weryfikacji nazwy konkretnego preparatu.

W takich sytuacjach szczególnie ważnym jest dokładnie zebrany wywiad-stanowiący podstawę sukcesu w planowanej diagnostyce.

Konieczne jego elementy • to ilość podobnych epizodów • czas utrzymywania się zmian • czas ich wystąpienia od przyjęcia leku • dokładna nazwa preparatu i wcześniejsze stosowanie tego typu substancji • dawka • sposób podania leku • i jej zwiększanie • informacje o wszystkich lekach stosowanych w okresie ostatniego miesiąca • dokładny opis morfologii zmian • ocena chorób współistniejących pod kątem nasilenia ryzyka zmian polekowych.

### **Współistniejąca atopia, choroby przewlekłe, niedobory odporności czy zaburzenia metaboliczne zwiększają to ryzyko.**

Opisując zmiany skórne powinniśmy uzyskać informację o czasie ich trwania (bąble pokrzywkowe poniżej 24 h) czy cechy charakterystyczne dla morfologii zmian (bąble pokrzywkowe mają przejaśnienia w środkowej części odwrotnie niż rumień wielopostaciowy – jaśniejszy jest na obwodzie). W rumieniu toksycznym zmiany podobne do pokrzywkowych utrzymują się powyżej 24 godzin i mają nieregularny zarys obwodu.

Przedstawiona rycina jest graficznym sposobem uzyskiwania jak największej liczby informacji.

Wymienione zostały wszystkie stosowane w ciągu miesiąca preparaty i wskazania do ich stosowania

(strona lewa i prawa ryciny). Rodzaj przyporządkowanej linii określa czasokres i regularność terapii. Poniżej opisane zostały objawy z określeniem ich nasilenia. Pionowa czarna linia przerywana określa początek zmian uważanych za polekowe a przedział pomiędzy dwoma ciągłymi liniami szarymi (4 do 10 dni wcześniej ) to okres w którym wprowadzenie nowego preparatu mogłoby wywołać odpowiedź immunologiczną w okresie obserwowanej reakcji. Ten sposób zapisu objawów został zaproponowany w badaniu Euro Scar obejmującym ewidencję ciężkich skórnych reakcji niepożądanych ale jest też wykorzystywany w mniej lub bardziej modyfikowanej formie do codziennej diagnostyki reakcji polekowych (1). Ułatwia on uzyskanie dokładnych informacji i ich powiązanie ze sobą.

Innym utrudnieniem diagnostycznym jest dostępność substancji składnikowych preparatu do testowania. Nie znane mi są akty legislacyjne określające drogę pozyskania składników preparatu do testowania od producenta. Zmiana tego stanu rzeczy mogłaby stanowić nie lada wyzwanie dla Krajowego Konsultanta i PTA.

Diagnostyka reakcji nadwrażliwości na leki jest typową diagnostyką alergologiczną- obejmuje testy skórne punktowe, śródskórne i płatkowe. Znacznie częściej wykorzystywane są próby prowokacyjne, inaczej też wygląda w stosunku do swoistej immunoterapii na pyłki wytwarzanie tolerancji na leki. Zagadnienia te zostaną przedstawione w kolejnych częściach omawiających grupowo leki.

Poniżej przedstawiono reakcje na grupy leków wykorzystywane do leczenia alergii. Nie są one częste ale nie należy o nich zapominać.

Glikokortykosteroidy i leki przeciwhistaminowe.

## Glikokortykosteroidy

Przywołując reakcje na glikokortykosteroidy interniści częściej mają na myśli reakcje nasilające chorobę zależną od kwasu acetylosalicylowego - te zostały opisane w publikacjach dotyczących nadwrażliwości na kwas salicylowy.

Dermatolodzy częściej natomiast obserwują zmiany wynikające z IV typu mechanizmu nadwrażliwości. Wielokrotne aplikacje miejscowe np. w leczeniu wyprysku mogą spowodować uczulenie i brak odpowiedzi lub też wręcz pogorszenie zmian na dotąd skuteczne leczenie.

Glikokortykosteroidy podawane doustnie również mogą pogarszać przebieg lub wywoływać zmiany związane z alergicznym kontaktowym zapaleniem skóry (2).

Chew i wsp opisali przypadek 46 letniej kobiety, u której potwierdzono alergiczne kontaktowe zapalenie skóry (różne preparaty kortykosteroidów) za pomocą testów płatkowych. Z racji podejrzenia zaostrzenia się zmian przy stosowaniu preparatów kortykosteroidowych doustnie wykonano próbę prowokacji.

Zaślepią pojedynczo prowokacja (metodą Alanko i Kauppinena ) triamcylozolem, prednizolonem, dexamethazonem, prednizonem i hydrocortisonem pozwoliła na wyodrębnienie hydrocortizonu jako preparatu bezpiecznego (3). Po prowokacji wszystkimi innymi obserwowano uogólnione zmiany plamisto-grudkowe.

Nieczęsto zdarza się aby pacjent był uczulony na tak liczne preparaty kortykosteroidowe, jednak zjawisko reakcji krzyżowych występuje dość często i dobór preparatu może wymagać testowania kilku z nich.

Coopman zaproponował w oparciu o doświadczenia własne podział kortykosteroidów zależny od występowania reakcji krzyżowych w grupach (4) .

Późniejsze badania wykazały podobieństwo molekularne między preparatami w grupach (poza grupą C). Podział na grupy: A (hydrokortizonu ), B (budezonidu/triamcynolonu), C (betametazonu ) i D (maślanu hydrokortizonu) nie wyjaśnia jednak występowania wszystkich reakcji krzyżowych. Rzadziej, ale jednak obserwowane są, reakcje pomiędzy preparatami z grup A, B i D (5).

W tych sytuacjach postuluje się związek pomiędzy ładunkami (kationowy- wodór lub anionowy- fluor ) występujących w pozycjach C16/17 i C 6/9 węgla (6).

Zastosowanie preparatu reagującego krzyżowo z dotąd stosowanym , na który stwierdzono uczulenie może wywołać zmiany o większym nasileniu od dotychczasowych. Przypadek zastosowania prednizolonu i wywołania uogólnionej alergii kontaktowej u chorej z wcześniejszymi zmianami miejscowymi w miejscu stosowania hydrokortizonu opisał Isaksson M i wsp. W wykonanych testach płatkowych obserwowano reakcję na tixokortol co pozwalało przewidywać nasilenie zmian po prednizolonie. Wykorzystanie do terapii betametazonu (nie dającego reakcji w testach płatkowych ) pozwoliło na uzyskanie zadawalającej poprawy (7) .

Glikokortykosteroidy stosowane miejscowo obrębie układu oddechowego - wzięwnie w astmie lub donosowo w alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa również mogą przyczyniać się do powstawania uczulenia. Bennet i wsp wykonali testy płatkowe z kortykosteroidami i substancjami konserwującymi zawieszinę (chlorkiem benzalkonium i glikolem propylenowym ) u 30 chorych stosujących steroidy we

wspomniany sposób. Wyniki dodatnie uzyskano u 3 chorych, u jednego obserwowano reakcję podrażnieniową. Reakcje były związane z budezonidem u połowy chorych, u reszty z chlorkiem benzalkonium (8).

Podany przykład pokazuje, że nie wolno zapominać o możliwych reakcjach miejscowych u chorych stosujących glikokortykosteroidy wziewnie a zmiany zapalne śluzówek jamy ustnej nie tylko są związane z grzybicą.

O reakcji kontaktowej na steroidy należy pomyśleć zwłaszcza w przypadku nawrotu lub trudnego do leczenia zapalenia jamy ustnej u chorych stosujących leki wziewne.

Również inne, rzadziej wykorzystywane, drogi podania glikokortykosteroidów mogą wywołać reakcje kontaktowe. Brytyjskie badania potwierdzają alergiczne kontaktowe uczulenie na glikokortykosteroidy u chorych na nieswoiste zapalenie jelita grubego (9). Zbadano 44- chorych z wielokrotnie wcześniej stosowaną enemą z hydrokortyzonem lub prednizolonem. U 4 badanych pacjentów w testach płatkowych stwierdzono uczulenie na przynajmniej jeden ze steroidów (budezonid, triamcynolon, tixocortol i prednizolon). Testy śródskórne u 3 z tych chorych były dodatnie w 48 godzinie a u jednego obserwowano nasilenie objawów po wykonaniu prowokacji (enema).

Do zupełnej kazuistyki należy opis przypadku alergicznego zapalenia skóry wokół tracheostomy u chorego na astmę, u którego podawano w inhalacji salbutamol i beclometazon (10). Testy płatkowe wykazały odczyny na obie substancje. Nie wykonano jednak badania na substancje konserwujące. Jeszcze raz podkreślić należy, że reakcje skórne u pacjentów uczulonych na kortykosteroidy są obserwowane nie tylko po zastosowaniu ich miejscowo na skórę. Również podanie miejscowe - wziewnie lub donosowo w układzie oddechowym czy też systemowo – doustnie może spowodować objawy alergicznego kontaktowego zapalenia skóry. Jednocześnie powinniśmy pamiętać, że u pacjenta uczulonego na jeden z preparatów, objawy mogą występować po innych kolejno wprowadzanych. Reakcje nadwrażliwości typu I są znacznie rzadsze jednak szczególnie niebezpieczne w sytuacji gdy kortykosteroidy są podawane w stanach zagrażających życiu (11).

## Leki przeciwhistaminowe

Leki przeciwhistaminowe uważane są za preparaty z dużym ryzykiem uczulenia przy stosowaniu miejscowym na skórę.

Z tego też względu w Europie preparaty te nie są tak bardzo rozpowszechniane (OTC) jak w Stanach Zjednoczonych. Istnieją jednak doniesienia nie potwierdzające dużego rozpowszechnienia alergii kontaktowej na leki przeciw histaminowe. Aberer i wsp wykonali testy płatkowe z diphenhydraminą (najczęściej stosowany w Europie antyhistaminik) u 100 chorych na alergiczne kontaktowe zapalenie skóry. Nie stwierdzono ani jednego przypadku uczulenia (12). Zmiany skórne częściej opisywane są po phenotiazynie i ethylendiaminie. Znane są doniesienia pogorszenia pokrzywki i atopowego zapalenia skóry po włączeniu do stosowania doustnego hydroxizyny. Testy płatkowe wykonane z różnymi rozcieńczeniami leku wykazały reakcję dodatnią, nie stwierdzono reakcji krzyżowych z również testowanymi piperazyną i ethylendiaminą (13). Opisano jednak reakcje w postaci rumienia trwałego po zastosowaniu z powodu alergicznego nieżyty nosa cetyryzyny. Wykonane testy płatkowe z hydroxizyną, cetyryzyną i levocetyryzyną były dodatnie w miejscu wcześniej występujących zmian.

Jak przytoczono powyżej, preparaty stosowane przez alergologów na co dzień, mogą także wywoływać reakcje polekowe różnego typu i diagnostykę na te preparaty należy rozważyć (14).

[Zamknij](#)

[Drukuj](#)