

Nežádoucí účinky léků na kůži – alergické projevy

Karel Ettlér¹, Jiří Ettlér²

¹Klinika nemocí kožních a pohlavních LF UK a FN Hradec Králové

²3. lékařská fakulta UK, Praha

Kožní polékové exantémy po systémové terapii představují jednu z nejčastějších nežádoucích reakcí. Podle mechanismu je dělíme na farmakologické a idiosynkratické, do kterých spadá i alergie, zejména po opakovaném podání. Rozčleňujeme ji na 4 typy, IV. typ je nejčastější. Do něho také řadíme nejtěžší formy (např. syndrom epidermální nekrolýzy).

Pro diagnózu je důležitá časová souvislost s užíváním léku, k potvrzení slouží laboratorní testy, také expoziční testy in vivo. Prvním krokem je zastavení problémové medikace. Podle typu exantému se provádí lokální dermatologická léčba, v těžších případech přistupuje i systémová terapie (antihistaminika, kortikoidy, ev. imunopresiva, IVIG, biologika). Důležitý je záznam do pacientovy dokumentace (alergický průkaz), aby se zabránilo opakování reakce.

Klíčová slova: kožní nežádoucí polékové reakce, SJS/TEN, diagnostické testy.

Skin adverse drug events – allergic reactions

Skin exanthema represents one of the most frequent adverse drug reactions. Pharmacologic and idiosyncratic (including allergic reaction especially after repeated exposition) reactions according to mechanisms are mentioned. Four types of allergic reactions are distinguished – the IV. type is the most frequent (including the most severe epidermal necrolysis).

The first step in patient's management is withdrawing of the drug. Topical dermatological treatment depends on type of exanthema. Systemic therapy (antihistamins, steroids, immunosuppressives, IVIG, biologics) is used in severe cases. The records to the patients documentation (allergy pass) are crucial for prevention of repeated adverse events.

Key words: cutaneous adverse drug reactions, SJS/TEN, diagnostic tests.

Úvod

Nežádoucí účinky léků jsou v posledních letech stále bedlivěji sledovány. Pro tento účel byly vytvořeny četné národní a nadnárodní registry, které jsou zaměřeny na typ léku, způsob podání, ale i na formu nežádoucí reakce a její závažnost.

K velmi častým patří polékové nežádoucí kožní reakce, které jsou definovány jako nežádoucí vedlejší účinek při běžném, netoxickém dávkování. Jejich výskyt závisí na věku (u starších osob většinou častěji – užívají více léků), pohlaví (projevují se hormonální rozdíly), genetické informací (existují rozdíly v enzymatické výbavě) i na vlivu životního prostředí (typ práce, sluneční expozice apod.).

Výskyt a rozdělení

Lékové hypersenzitivní reakce (DHR) postihnou 10–20 % hospitalizovaných, v obecné populaci se výskyt udává kolem 7 %. Polékový exantém tvoří až 8 % problematiky u dospělých kožně nemocných a asi 3–4 % u dětských pacientů v kožních ambulancích. Pro praktické rozpoznání je velmi důležitý průběh a charakter exantému, zejména pak časová souvislost s podáním léku (1).

Základní klasifikace nežádoucích účinků léků na kůži rozeznává 2 skupiny reakcí: farmakologické a idiosynkratické. Farmakologické reakce jsou předvídatelné, na dávce závislé – jedná se zejména o toxické reakce (asi v 80 %). Idiosynkratické reakce

Tab. 1. Typy nežádoucích polékových reakcí

Název	Popis
Intolerance	Již při malých dávkách, bez abnormality metabolismu, dostupnosti či vylučování
Idiosynkrazie	Bez vztahu k farmakologickému působení léku, je reprodukovatelná; spojeno s abnormalitou metabolismu, dostupnosti či vylučování
Alergie	Imunologicky zprostředkovaná: typ I-IV
Pseudoalergie	Podobná I. typu alergické reakce s různou patofyziologií (přímé uvolnění mediátorů – např. histaminu)

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: doc. MUDr. Karel Ettlér, CSc., ettlér@fnhk.cz

Klinika nemocí kožních a pohlavních LF UK a FN

Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm 2020; 34(1): 23–29

Článek přijat redakcí: 30. 9. 2019

Článek přijat k publikaci: 11. 3. 2020

Tab. 2. Přehled alergických reakcí po léčích

Typ alergie	Imunologické mechanismy	Klinické projevy
I. typ (časný, anafylaktický)	IgE vazba na mastocyty, basofily; degranulace, uvolnění mediátorů (histamin)	Kopřivka, angioedém, anafylaxe
II. typ (cytotoxický)	Vazba IgG, IgM na antigeny povrchu buněk za účasti komplementu	Pemphigus; anémie, leukopenie, trombopenie
III. typ (imunokomplexový)	Cirkulující imunokomplexy se usazují v cévách a tkáních	Vaskulitidy, Henoch-Schönleinova purpura
IV. typ (pozdní, buněčný)	Aktivované T-lymfocyty, produkují cytokiny a cytotoxické faktory	Různé exantémy, až pustulózní a bulózní
Subtypy IV. typu		
IVa	T-lymfocyty, makrofágy: Th1, INF γ , TNF α	Kontaktní ekzém, tuberkulinová reakce, makulopapulózní exantém
IVb	Eosinofily: Th2, IL-4/13, IL-5	Makulopapulózní exantém, s eosinofilií (DRESS)
IVc	T-lymfocyty, apoptóza keratinocytů: cytotoxické T-ly, perforin, granzym B	Nekrolýza, bulózní erupce (SJS/TEN)
IVd	Neutrofilny: GM-CSF, IL-8	AGEP, ALEP

jsou nepředvídatelné, zpravidla nezávislé na dávce (v 10–15 %). Můžeme je dále rozčlenit na neimunologické reakce, kam patří nealergická hypersenzitivita, pseudoalergie a intolerance, a lékovou alergii, kdy hypersenzitivní reakce vznikají na podkladě imunologických mechanismů (2) (tab. 1).

Pro klasifikaci typů alergických reakcí se vžil dělení podle Coombse a Gella na 4 hlavní typy (tab. 2). Typ I znamená okamžitou přecitlivělost (za účasti IgE) s klinickými projevy kopřivky až angioedému s možností vystupňování do anafylaktické reakce (3). II. typ je cytotoxický se vznikem purpurózních výsevů až hemolýzy. III. typ je imunokomplexový, nejčastěji spojený s vaskulitidou, popř. s hemoragickými až bulózními ložisky, resp. exantémem při sérové chorobě. IV. pozdní buněčný typ (někdy nazývaný jako turbekulinový nebo ekzémový) bývá nejčastější a způsobuje jej většina léků. Klinické kožní projevy zahrnují opravdu široké spektrum makulo-papulózních exantémů, nodózní erytém, lichenoidní a fixní lékový exantém, ale také nejtěžší formy polékových exantémů, jako je SJS/TEN, DRESS a AGEP (bude vysvětleno později).

Podle nejvíce zapojených složek imunitního systému se IV. typ někdy rozděluje do dalších subtypů: IVa se zapojením hlavně monocytů a IFN γ , s klinickým vzhledem makulo-papulózního exantému; IVb s účastí eosinofilů a stimulací IL-4, IL-5, převážně opět makulo-papulózní exantém, DRESS; IVc s aktivací T-lymfocytů, perforinu a granzymu B vedoucí k epidermální nekrolýze - SJS/TEN; a IVd s nárůstem neutrofilů, IL-8 a klinickým výsevem pustulí – AGEP.

Časové a klinické souvislosti

Zatímco reakce I. typu mohou nastupovat poměrně rychle po opakované expozici léku (kopřivka, angioedém vznikají v minutách až hodinách po aplikaci léků – často v závislosti na způsobu podání – parenterálně, per os), zejména IV. typ pozdní reakce mívá zpoždění dny až týdny. Navíc nástup symptomů může být postupný. Objevuje se svědění, erytém, makulo-papulózní eflorescence, pustule, puchýře až nekrolýza epidermis (rozsáhlé cárovité odlučování pokožky), purpurózní projevy, popř. další kožní morfy, jako lichenoidní papulky, nodosity. Některé z nich mívají vážnější prognostický význam (např. puchýře, nekrolýza epidermis).

Pro vznik kožních symptomů je někdy nutná přítomnost dalších kofaktorů – např. virové infekce (pověstné v tomto směru jsou herpetické viry – EBV, HHV). Na druhou stranu řada virových exantémů (zejména u dětí) imituje polékové výsevy. Někdy přispívá farmakologická interakce, např. s acylpyrimem, nesteroidními antiflogistiky, popř. warfarinem (krvácivé projevy až hemoragická nekróza).

Přítomnost jiného disseminovaného kožního onemocnění, např. lupénky, může maskovat kožní exantém („zhoršení“ psoriázy). Kožní nemoci se zvýšenou reaktivitou a dráždivostí (např. atopický ekzém) mohou zhoršovat průběh kožní polékové reakce, která je často považována jen za zhoršení probíhající kožní choroby. Dalším kofaktorem (ev. rozhodujícím faktorem) může být oslunění, ev. expozice jen některé části (ultrafialové, viditelné) slunečního spekt-

Obr. 1. Makulopapulózní exantém po penicilinovém antibiotiku



Obr. 2. Tendence ke splývání makulopapulózního exantému



Tab. 3. Index SCORTEN k posouzení závažnosti TEN

Klinicko-laboratorní parametr (ano = 1, ne = 0)	
Věk > 40 let	
Malignita	
Odloučení pokožky > 10 %	
S-urea > 10 mmol/l	
Glykemie > 14 mmol/l	
Bikarbonáty < 20 mmol/l	
SCORTEN	Mortalita (%)
0-1	3,2
2	12,1
3	35,3
4	58,3
≥ 5	90

ra. Fotosenzitivní polékové reakce mohou být fototoxické (častěji), někdy fotoalergické – po některých léčích obojí a obtížně se rozliší.

Zvláštní skupinou jsou některé moderní léky, např. onkologika, u kterých mechanismus nemusí být přesně stanoven, nicméně souvisí s ovlivněním imunitního systému pacienta.

Klinické projevy

Manifestace polékové kožní reakce na kůži může mít velmi různou podobu a často klade velké nároky na zkušenost lékaře. Tak, jako se dříve syfilis II. stadia nazýval „simia morborum“ (opice nemocí), tak lze nyní charakterizovat některé (zejména disseminované) polékové exantémy (4).

Přesto většina polékových exantémů má některé společné znaky: výsev zejména v embolizační lokalitě (postranní části trupu, vnitřní plochy horních a dolních končetin) se symetrickým rozložením, postup od horních částí těla kaudálně (a tím s rozdílem zánětlivé aktivity v různých částech těla). Pro současnou postižení sliznic (enantém) je potřeba vyšetřovat i dutinu ústní a další oblasti slizničně-kožního rozhraní. Velmi častým subjektivním příznakem je pruritus s možností přechodu až do pálení a bolesti. Laboratorní nálezy nemusí být výrazné, může být eosinofilie v krevním obraze (5).

Mezi indikátory závažné kožní lékové reakce (SCAR = Serious Cutaneous Adverse Reaction) se počítají splyvající erytém, bolestivá kůže, centropáciální otok, slizniční eroze, puchýře a Nikolského fenomén, purpura až hemoragické nekrózy, lymfadenopatie, horečka, hypotenze, dyspnoe, hypotenze. Zvýšené riziko SCAR mají osoby HIV pozitivní, popř. trpící jinými virovými infekcemi (např. EBV v kombinaci s ampicilinem). Další rizika představují chemoterapie, polypragmatie a polyvalentní alergie. Genetická dispozice k reakcím spojená s určitým typem v HLA systému se vyskytuje zejména v asijské populaci (např. pro karbamazepin, allopurinol či dapson).

I. typ reakce, charakteristický zejména výsevem kopřivky, může nastat poměrně rychle v prvních 36 hodinách po zahájení medikace. Kopřivkové pupeny mohou být zvýrazněné angioedémem. Mohou být více v místech otlačky (např. v pase). Zpravidla do 24 hodin mizí beze stopy, ale mohou se vysévat v dalších atakách, zejména pokud vyvolávací moment trvá. Rozsáhlé pomfy, ev. edémy, mohou perzistovat i o něco déle. Pokud však vzniká pozánětlivé poškození kůže (pigmentace, purpura, ev. nekróza), je nutné pomyslet na urtikariální vaskulitidu. Při angioedému bez kopřivky je nutné vylučovat vzácný hereditární (ev. získaný) angioedém s poruchou inhibitoru

Tab. 4. Přehled klinických projevů a prognózy u nejzávažnějších polékových exantémů

Nemoc	Kůže	Sliznice	Rozsah	Úmrtí
SJS	Obličej trup Makuly puchýře	+++	< 10 %	1–6 %
TEN	Trup Makuly puchýře	++	> 30 %	10–40 %
DRESS	Obličej – otok, trup Makuly, papule	+	> 50 %	5–10 %
AGEP	Trup, končetiny Pustule	-	> 50 %	1–5 %

aktivace C1 složky komplementu, ev. účast bradykininu, či reakci po ACE inhibitory – zpravidla nereagují na klasickou léčbu.

Poléková kopřivka zpravidla vzniká za účasti IgE (po penicilinových antibiotikách, sulfonamidech). Podobný obraz však mohou mít i pseudoalergické reakce po acylpyrinu, NSAID, opioidech či kontrastních látkách, ev. i imunokomplexové reakce.

II. typ reakce mívá podobu trombocytopenicické purpury s klinicky významnými petechiemi, hemoragii až sufuzemi. Spektrum vyvolávajících léků může být poměrně široké a zahrnuje antiflogistika (acylpyrin, paracetamol, indomethacin), chemoterapeutika (sulfonamidy, rifampicin), antiepileptika (fenytoin, karbamazepin, deriváty fenothiazinu), diuretika (hydrochlorothiazid, furosemid), H₂-antihistaminika (cimetidin, ranitidin).

III. typ alergické reakce má v pozadí vaskulitidu, zejména imunokomplexovou. Rozsev hemoragických ložisek je častější na distálních partiích (horní a dolní končetiny), protože se přidává ortostatické působení. U téhož pacienta často nalézáme ložiska v různých stadiích – čerstvé vředovatější nekrózy se staršími krustami a příškvarý. Rumpel-Leedehe test fragility kapilár bývá silně pozitivní, zatímco vyšetření trombocytů a koagulace normální. K vyvolatelům patří antibiotika (penicilin, sulfonamidy), sedativa a antiepileptika (hydantoiny, barbituráty), anti-revmatika (soli zlata, indomethacin, pyrazolony).

Do III. skupiny řadíme i exantémy při sérové chorobě, které jsou symetricky rozseté, ale mohou také vytvořit prknovitý infiltrát v místě aplikace cizorodé bílkoviny s celkovými příznaky (horečka, zduření uzlin). Reakci vyvolávají depotní léky (např. penicilin), inzulin, ev. biologická léčba.

IV. pozdní typ alergické reakce se většinou projevuje jako skarlatiniformní, morbiliformní nebo rubeoliformní exantém. Ten je zpočátku makulózní, postupně částečně papulózně infiltrovaný s tendencí v rozsáhlých plochách splyvat až ge-

neralizovat. U senzibilizovaných osob (měly styk s lékem, ev. reakci po léku v minulosti) do 2–3 dnů po zahájení, u osob dosud neléčených do 14 dnů (i déle) po nasazení. Opět k vyvolatelům patří antiflogistika (fenacetin, fenybutazon, acylpyrin, indometacin, soli zlata), antibiotika (peniciliny, cefalosporiny, tetracykly, izoniazid), antiepileptika (hydantoin), chemoterapeutika (sulfonamidy, nitrofurantoin, azoly), psychofarmaka (chlorpromazin, meprobamat, benzodiazepiny, fenotiaziny).

K vážnějšímu průběhu mohou směřovat erytemato-vezikulózní exantémy, které většinou vznikají sekundárně na disseminovaných makulózních exantémech. Mívají také tendenci ke splyvání až ke vzniku erythrodermie a mohou být považovány i za předstupeň TEN – toxické epidermální nekrolýzy. Vyvolatelé jsou opět antibiotika (penicilin), antimalarika, antiflogistika, chemoterapeutika a soli kovů (Au, As, Li, Bi).

Ke IV. typu polékové reakce bývá také řazen nodózní erytém, který je charakteristický tvorbou podkožních uzlů na distálních extenzorových částech končetin, klinicky stejných jako klasické erythema nodosum. Vyvolatelé mohou být zejména kontraceptiva; také sulfonamidy, salicyláty, halogenizované léky, i soli zlata. Často je nutná kombinace s infekčním agens.

Lichenoidní exantém se manifestuje na extensorových částech končetin, ev. na trupu, ale ne v typických predilekcích lichen ruber. Postupně přechází v hyperpigmentace až atrofie. Protrahovaný průběh trvá týdny až měsíce, často se podobá reakci štěpu proti hostiteli (GvHD). Způsobí to antiflogistika, antibiotika (penicilin, tetracyklin), antimalarika, betablokátory.

Velké diagnostické obtíže může způsobit fixní polékový exantém. Projevuje se jako jedině ložisko (zarudlé, s infiltrací, šupením), popř. několik ložisek na různých místech těla, také na genitálu a sliznicích. Příčinou mohou být opět antiflogistika, antibiotika a chemoterapeutika, ev. antiepileptika.

Multiformní exantémy představují další formu IV. typu reakce. Velmi připomínají erythe-

ma exsudativum multiforme Hebrae vzniklé po expozici léku s typickými kokardovitými ložisky, zprvu urtikariálně zduřelými, posléze s iris-puchýři, někdy i na dlaních i chodidlech. Vyvolavateli jsou zejména antiflogistika, antibiotika a chemoterapeutika, ev. antiepileptika a diuretika.

Polékový Lyellův syndrom toxické epidermální nekrolýzy (TEN), řazený jako IVc typ reakce, je někdy považován za maximální variantu (typus major) erythema exsudativum multiforme Hebrae. Bývá prohlášován za nejzávažnější polékovou kožní reakci. TEN (převážně postižení kůže > 30 %) bývá spojen se SJS (Stevens-Johnson syndrom), který představuje hlavně postižení sliznic, kůže jen v malém rozsahu – do 10 % povrchu. Nástup reakce je zpravidla postupný s celkovými příznaky – horečka, konjunktivitida, rhinitida. Rozvíjí se erytemo-makulózní exantém, ve kterém se formují puchýře, postupně splývají v plošné plihé buly, které praskají a vytékají. Epidermální krytba se řasí, odlučuje (pozitivní Nikolského fenomén) a vznikají rozsáhlé erodované plochy, které jsou srovnatelné s popáleninami. Také na sliznicích vznikají eroze: zejména pak oční poškození (jizvení rohovky, eroze a adheze spojivky) může vést ke slepotě. Dalšími komplikacemi bývá postižení vnitřních orgánů – nefritida, uretritida, enteritida, bronchopneumonie. Dle závažnosti končí letálně 10–40 % případů. Bylo vypracováno skóre bodující TEN podle následujících parametrů (SCORTEN – Tab. 3): a) věk > 40 let, b) malignita, c) epidermolýza > 10 % povrchu těla, d) urea > 10 mmol/l, e) glykemie > 14 mmol/l, f) bikarbonáty < 20 mmol/l. SCORTEN ≥ 5 představuje riziko mortality více jak 90 %. Vyvolavateli mohou být analgetika, antirevmatika, antibiotika, diuretika, β-blokátory, chemoterapeutika a další. Nemocní zpravidla vyžadují péči na jednotkách intenzivní péče se zajištěním vitálních funkcí, popáleninovou péčí s lokálním ošetřováním i celkovým zajištěním proti infekci, léčbou IVIG, popř. kortikoidy a prevencí pozdních následků (např. péče o oči).

Představitelem typu IVb s účastí eosinofilů je hypersenzitivní syndrom (synonyma jsou DRESS = Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms, nebo DIHS = Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome) (6). Začíná s určitou latencí (více jak 3 týdny) po nasazení provokujícího léku (antiepileptika, sulfonamidy, allopurinol) jako difúzní makulopapulózní exantém postupující od

Tab. 5. Přehled dostupných standardizovaných substancí systémových léků k epikutánním testům – Chemotechnique Diagnostics (Švédsko)

Substance	Koncentrace	Značení katalogové
1. Odstraněno v r. 2018		
2. Amoxicillin trihydrate	10,0 %	A-030
3. Dicloxacillin sodium salt hydrate	10,0 %	D-058
4. Cefotaxim sodium salt	10,0 %	C-040
5. Doxycycline monohydrate	10,0 %	D-059
6. Minocycline hydrochloride	10,0 %	M-029
7. Erythromycin base	10,0 %	E-024
8. Spiramycin base	10,0 %	S-012
9. Clarithromycin	10,0 %	C-041
10. Pristinamycin	10,0 %	P-032
11. Cotrimoxazole	10,0 %	C-042
12. Norfloxacin	10,0 %	N-007
13. Ciprofloxacin hydrochloride	10,0 %	C-043
14. Carbamazepine	1,0 %	C-044
15. Hydantoin	10,0 %	H-027
16. Diltiazem hydrochloride	10,0 %	D-060
17. Captopril	5,0 %	C-045
18. Acetylsalicylic acid	10,0 %	A-031
19. Diclofenac sodium salt	1,0 %	D-061A
20. Ketoprofen	1,0 %	K-002B
21. Piroxicam	1,0 %	P-033
22. Acetaminophen	10,0 %	A-032
23. Acyclovir	10,0 %	A-033
24. Hydroxyzine hydrochloride	1,0 %	H-028
25. Hydrochlorothiazide	10,0 %	H-029
26. Clindamycin phosphate	10,0 %	C-046
27. Cefradine	10,0 %	C-047
28. Cefalexin	10,0 %	C-048
29. Ibuprofen	10,0 %	I-010A
30. Lamotrigine	10,0 %	L-009
31. Cefuroxime sodium	10,0 %	C-053
32. Cefixime trihydrate	10,0 %	C-054
33. Odstraněno v r. 2018		
34. Cefpodoxime proxetil	10,0 %	C-055
35. Potassium clavulanate	10,0 %	P-040

obličeje kaudálně (až do erythrodermie), který může obsahovat i pustule. Bývá horečka, otok obličeje a zduření lymfatických uzlin, v krevním obraze (vysoká) eozinofilie. Postižení orgánů (v pořadí zastoupení: hepatitis, nefritis, pneumonitis, artritida) se podílí na letálním vyústění u 5–10 % postižených. V řadě případů se prokáže spoluúčast herpetických virů (HHV 6,7, CMV, EBV). I přes celkovou léčbu kortikoidy bývá pomalý ústup trvající týdny až měsíce.

Aktivací neutrofilů je typický IVd typ reakce, kam řadíme AGEP (akutní generalizovaná exantematická pustulóza). Rozvíjí se poměrně rychle (do 48 hod.) po zahájení léčby (antibiotika – β-laktamy, makrolidy, cefalosporiny, diltiazem, hydroxychlorochin atd.) akutním výsevem sterilních nefolikulárních pustul v axilách a tríslech s rozsevem na těle a končetinách provázeným horečkou a neutrofilii. Přestože má tendenci

spontánně ustupovat (do 2 týdnů), mortalita činí 1–5 %. V praxi bývá často zaměňován za akutní ataku generalizované pustulózní psoriázy. Variantou může být také ALEP (akutní lokalizovaná exantematická pustulóza).

Přehled je uveden v Tab. 4.

Další typy kožních polékových reakcí

Zvláštní skupinu kožních polékových reakcí představují léky vyvolané autoimunitní dermatózou (puchýřnaté, pojivové, vaskulární aj.).

Polékový pemfigus (vulgaris, foliaceus) představuje až 10 % případů tohoto onemocnění. Jako provokující moment jsou popsány léky s thiolovou skupinou (ACE inhibitory, penicilamin), ev. další (penicilin, cefalosporiny, piroxicam atd.). Léky indukují některé případy pemfigoidu (hlavně

u starých osob s polypragmazií), epidermolysis bullosa aquisita, lineární IgA dermatózy.

Ze systémových chorob pojiva mimo sklerodermie a dermatomyozitidy to může být polékový systémový lupus erythematosus (LE), kde jsou kožní projevy vzácné, nebo subakutní LE, kde je postižení kůže časté. Oba LE nastupují až po týdnech či letech léčby.

Zajímavou situaci představuje tzv. paradoxní psoriáza, která vzniká při biologické léčbě blokátory TNFa. Popisuje se zejména u takto léčených pacientů s revmatoidní artritidou než u psoriatiků, kde se často přičte na vrub zhoršení základního onemocnění.

Moderní (onkologická) systémová léčba mívá nežádoucí účinky na kůži, které lze vysvětlit převážně imunologickým působením. Asi nejčastější kožní vedlejší účinky způsobuje blokáce epidermálních růstových faktorů (EGF), ev. receptorů pro EGF (EGFR). EGFR se vyskytuje na epitelálních a stromálních buňkách a jeho aktivační mutace způsobuje spuštění řady signálních drah (Ras, Raf, MEK, ERK). Následná nekontrolovatelná proliferace nádorových buněk je příčinou karcinomu plic, prsu, tlustého střeva a dalších. Proto blokátory EGF a EGFR (ať již jako jako monoklonální protilátky – cetuximab, panitumumab, nebo malé molekuly – erlotinib, trametinib) jsou často podávány v onkologii. Až 90 % léčených pak trpí akneiformním exantémem (bez komed), dále rosaceiformní dermatitidou (velmi často s účastí Demodexa), ekzematózními ložisky a xerózou kůže, také paronychiemi a fissurami, poruchami ochlupení a alopeciemi atd.

Fotosenzitivní reakce systémové léčby mohou probíhat mechanismem fototoxickým nebo fotoalergickým, v řadě případů se těžko odlišují. Přístupují i projevy pelagroidní, dále podobné erytematodu nebo pseudoporfyrii. Někdy může být efekt fotosenzibilizace subklinický. Akční spektrum obvykle leží v UVA části spektra (případně v UVB nebo viditelné oblasti). Fotoaktivace látek v buněčných strukturách vede k uvolnění cytokinů a metabolitů kyseliny arachidonové, což vyvolá zánětlivou reakci v kůži. Vystupňovaná solární expozice se může projevit až jako výsev puchýřků, popř. velké, splývající buly. Velmi důležitá je lokalizace těchto změn – je omezena pouze na slunci exponovaná místa! Incidence polékové fotosenzitivity není přesně známa. Nejčastějšími lékovými fotosenzibilizátory jsou fluorochinolony, thiazidy, tetracykliny, nesteroidní antirevmatika. Některé léky (např. voriconazol, vemurafenib) způsobují těžkou fotosenzi-

titivu dokonce s významným rizikem vzniku kožní rakoviny. Pro klinickou praxi je nezbytná znalost fotosenzibilizujících účinků léků a také podrobná informace pacientům spolu s bezpečnostními pokyny k jejich ochraně.

Opatření a léčba polékových exantémů

Hlavním cílem je pochopitelně zlepšení (až vyléčení) kožního postižení. V prvé řadě znamená vysazení (ev. záměnu) podezřelých léků. Dalším krokem je odhad následujícího vývoje: a) pouze exantém s kontrolovaným vývojem, který se zvládne v rámci dermatologické péče; b) exantém s progresivním průběhem (SJS/TEN) vyžaduje neprodlenou hospitalizaci na JIP nebo popáleninové jednotce; c) těžký exantém s přidružením systémových příznaků (anafylaxe, orgánové postižení) potřebuje navíc intenzivní mezioborovou spolupráci (1).

Léčebná opatření se obecně odvíjejí od typu a tíže postižení. Lokálně lze působit chladivě a protisvědčivě tekutým pudrem, chladivými mléky, speciálně symptomaticky podle kožních morf – puchýře, pustule, hemorrhagie – antiseptika, vysoušecí léčba nebo naopak vlhké krytí ran, šetrné bandáže apod. Celkově uleví svědění antihistaminika (i ve zvýšené dávce), kortikoidy, speciálně lze použít i.v. podání imunoglobulinů (IVIG), imunosupresiv (cyklosporin A), popř. biologie (zejména TNFa blokátory).

Po zvládnutí akutního stavu je potřeba zabránit budoucí expozici léku. K tomu slouží diagnostika, která se zpravidla provádí s časovým odstupem od reakce. Přesná lékařská dokumentace je základem. Nemocný by měl být vybaven „průkazem alergie“, kde by měly být uvedeny nejen názvy problematických léků, ale také generické názvy obsažených látek i pro možnost zkřížené alergie. K tomu směřuje i projekt elektronického sdílení (v rámci eRp) pacientovy medicíny. K větší bezpečnosti přispívají i hlášení nežádoucích polékových reakcí na SÚKL (Státní ústav pro kontrolu léčiv), u moderních léků (biologik) jsou zavedeny národní i nadnárodní registry, které umožňují i konzultace.

Diagnostika polékových exantémů

V akutní fázi je rozhodující anamnéza a posouzení klinického obrazu. Zejména je nutná relevantní časová souvislost mezi podáním léku a vznikem exantému. Vhodné je vzít v úvahu

také předchozí expozici léku, popř. reakce po jiných (nejen příbuzných) lécích, v širším měřítku posoudit i další alergické příhody i předchozí kožní onemocnění, zhodnotit ev. působení ko-faktorů. Hodnocení kožních nálezu vyžaduje určitou (bohatší) klinickou zkušenost v oboru se znalostí projevů i průběhu jiných exantematických, popř. infekčních onemocnění kůže.

Pro úvodní diagnostiku, zda se vůbec jedná o polékovou kožní reakci, může být užitečné ještě vyšetření krevního obrazu s diferenciálním rozpočtem (často bývá eozinofilie). Také stanovení hladiny tryptázy, která je známkou aktivity mastocytů a bazofilů, je markerem anafylaktické reakce, zatímco určení hladiny uvolněného histaminu se v praxi většinou nedaří, protože má velmi krátký biologický poločas. Některá další vyšetření (např. stanovení destičky aktivujícího faktoru nebo karboxylpeptidázy A3) mají zatím spíše experimentální charakter.

Histologické vyšetření kožního vzorku může být přínosné při některých kožních reakcích s typickými infiltráty (např. AGEP s neutrofilii, DRESS s produkcí IL-5 a chemotaxii eozinofilů).

V dalším kroku pak je možné provádět laboratorní (in vitro), resp. expoziční (in vivo) diagnostiku již s konkrétními podezřelými léky.

Laboratorní testy (in vitro) jsou bezpečné, ale mají řadu nevýhod (7). Nebývají dostatečně senzitivní, jsou většinou specifické (tzn., že pro každý lék musí být zvláštní testovací souprava). Zpravidla testují pouze jeden z možných mechanismů polékové reakce, což nevylučuje jiný typ reakce (8). Jsou citlivé na čas provedení, tzn. dobu od proběhlé alergické reakce. Významnou roli hraje také koncentrace léku při testech. Někdy není problémem lék samotný, ale jeho metabolit (který by se musel v in vitro prostředí zavést jako další test). Laboratorní testy mohou být náročné na provedení a také bez úhrady ze zdravotního pojištění.

Od **gelové precipitace** (precipitace na agaru) se většinou upustilo, přestože to byl velmi levný orientační test na přítomnost precipitujících protilátek.

Test aktivace lymfocytů (LTT) – provedení trvá pět dní. Je užitečný při diagnostice generalizovaných exantémů, přičemž je důležitý termín odběru krve: do 1 týdne u makulopapulózních exantémů a SJS/TEN, do 5-8 týdnů u DRESS. Test je vhodný pro β -laktamy a antiepileptika.

Test aktivace basofilů (BAT) je vysoce specifický, odběr je možný často až do 1 roku po

reakci. BAT je vhodný k vyšetření β -laktamů, nehodí se pro chinolony.

Specifické IgE (norma do 0,35 kUA/l) je vhodné vyšetřit u reakcí po neuromuskulárních blokátech (není citlivé u β -laktamů, u chinolonů málo).

ELISA testy k detekci cytokinů pomohou zejména u cefalosporinů, odběr se provádí do 48–72 hod.

Expoziční (in vivo) testy jsou nejspolehlivější, mají však některá omezení. Chybí standardizace, nedoporučují se po těžkých reakcích, resp. po anafylaxi.

Asi nejbezpečnější z nich jsou epikutánní testy (9). Místem nalepení **epikutánních testů** jsou obvykle záda. U fixní polékové erupce (lokalizovaný atypický polékový exantém po celkovém podání léku) je navíc vhodné testovat i na místě předchozího projevu (pokud je to proveditelné) (10). Doba nalepení epikutánního testu je obvykle 48 hod., při předchozí fixní erupci se doporučuje zkrátit na 24 hodin. Když se provádí otevřený test, je doba nalepení epikutánního testu velmi krátká (20 min., i méně). Běžné odečtení je po sejmutí náplasti až po zklidnění okrsku i za 1–2 hod. (2. den), pak 3. a 4. den, (event. 5. a 7. den). Hodnotí se stupeň kožní reakce (erytém, indurace, puchýř, nekróza). K testování lze použít standardizované čisté látky, je však velmi omezený výběr komerčně dostupných substancí k epikutánním testům (např. některá antibiotika, antiepileptika, NSAIDs). Jsou vhodné i pro testování zkřížené alergie. U standardizovaných substancí lze dobře nastavit testovací koncentraci (zpravidla mezi 1 až 20 %). Při testování se doporučuje začínat s nízkou koncentrací. Rozpouštědlem je vazelína, spíše výjimečně voda, etanol, aceton či dimethylsulfoxid (DMSO). Standardizované alergeny jsou dodávány některými výrobci, jako je Chemotechnique Diagnostics (Švédsko), allergEAZE (SRN) (tab. 5).

Druhým způsobem (nестandardizovaným) je použití léku v konkrétní lékové formě: tablety, kapsle, roztok k p. o., i.v., i.m. aplikaci. Pro praktické použití se nejlépe hodí prášková substance, která se zamíchá do vazelíny v koncentraci 10 % (lze až 30 %), při pozitivě se doporučují roztéstovat

nižší koncentrace (11). Hotové léky však obsahují plnidla a přídatné látky, které se doporučují dotestovat (většinou s negativním výsledkem). Někdy je velmi těžké dohledat obsah těchto látek v jednotlivých lékových formách. Existují i další modifikace epitestů: skarifikační, striping, popř. ozářené (UVA) epikutánní testy k průkazu fotoalergické reaktivity.

V alergologii jsou však více používány **prick-testy (SPT)** nebo **intradermální (i. d.) testy**. Zde se hodnotí za 20 minut po aplikaci velikost pupene.

Pokud jsou předchozí testy negativní a pokud potřebujeme opravdu zjistit/vyloučit lékovou alergii (např. při nenahraditelnosti a vitální indikaci léku), je možný expoziční provokační test. Doporučuje se použít vysoké ředění léku (např. 1 : 10000). Test by se měl provádět ve zdravotnickém zařízení s možností okamžité resuscitace při anafylaktické reakci. Při negativní odpovědi lze opakovat expozici s nižším ředěním léku.

Při prokázané alergii na nenahraditelný lék je možné také pomýšlet na indukci lékové tolerance (dříve nazývané desenzibilizace). Není příliš rozšířená, je nutné postupovat obezřetně s opravdovým zvážením přínosu a všech rizik (12).

Závěr

Moderní medicína má k dispozici obrovské množství léků. S tím narostla i pravděpodobnost nežádoucích polékových reakcí, včetně alergických. Situaci často komplikuje i polypragmázie, někdy díky atomizaci medicíny a ordinacemi specialistů, kteří nezohlední jinou medikaci.

Určitě je možné zabránit řadě polékových reakcí lepším vzděláním a spoluprací s klinickými farmakology. Opakované expozici problematického léku mohou zabránit i sami pacienti při výbavě „průkazu alergie“, ve kterém bude také generický název léku.

Seznam zkratk

- ACE – Angiotensin konvertující enzym
- AGEP – Akutní generalizovaná exantematická pustulóza
- ALEP – Akutní lokalizovaná exantematická pustulóza

- BAT – Basofily aktivující test
- CMV – Cytomegalovirus
- DHR – Drug hypersensitivity reaction
- DIHS – Drug-induced hypersensitivity syndrome
- DMSO – Dimethylsulfoxid
- DRESS – Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms
- EBV – Epstein-Barrové virus
- EGF – Epidermal growing factor
- EGFR – Epidermal growing factor receptor
- ELISA – Enzyme-linked immunosorbent assay
- ERK – nitrobenčková signální dráha
- eRp – elektronický recept
- GM-CSF – granulocyty, monocyty – kolonie stimulující faktor
- GvHD – Graft-versus-host disease (reakce štěpu proti hostiteli)
- HHV – Human herpes virus
- HIV – Human immunodeficiency virus
- HLA – Hlavní histokompatibilní antigen
- i. d. – intradermálně
- IVIG – Intravenózně aplikovaný imunoglobulin
- JIP – Jednotka intenzivní péče
- LE – Lupus erythematosus
- LTT – Lymfocytární transformační test
- MEK – nitrobenčková signální dráha
- NSAID – Nonsteroidal antiinflammatory drugs (nesteroidní antiflogistika)
- p. o. – perorálně
- Raf – nitrobenčková signální dráha
- Ras – nitrobenčková signální dráha
- SCAR – Serious cutaneous adverse reaction
- SCORTEN – Score for toxic epidermal necrolysis
- SJS/TEN – Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis
- SPT – Skin prick test
- SRN – Spolková republika Německo
- SÚKL – Státní ústav pro kontrolu léčiv
- TNF α – Tumor nekrotizující faktor α
- UVA – Ultrafialové záření pásma A (320–400 nm)
- UVB – Ultrafialové záření pásma B (290–320 nm)

LITERATURA

1. Abrams EM, Khan DA. Diagnosing and managing drug allergy. *CMAJ*, 2018; 190(17): E532–E538.
2. Pichler WJ, Hausmann O. Classification of Drug Hypersensitivity into Allergic, p-i, and Pseudo-Allergic Forms. *Int Arch*

Allergy Immunol 2016; 171: 166–179.

3. Montanez MI, Mayorga G, Bogas G, et al. Epidemiology, mechanisms, and diagnosis of drug-induced anaphylaxis. *Front Immunol* 2017; 9: 614.

4. Nemšovská J. Liekové hypersenzitivne reakcie: klasifikácia a patogenéza (1.časť). *Čes-slov Derm* 2019; 94(3): 99–106.
5. Ardern-Jones M, Friedmann PS. Skin manifestations of drug allergy. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 71(5): 672–683.

6. Kováčová S. DIHS – liekmi indukovaný hypersenzitívny syndróm. *Dermatol Prax* 2014; 8(2): 40–64.
 7. Nemšovská J. Liekové hypersenzitivne reakcie: diagnostika a liečba (2.časť). *Čes-slov Derm* 2019; 94 (5): 192–202.
 8. Mayorga C, Celik G, Rouzaire P. et al. In vitro tests for drug hypersensitivity reactions: an ENDA/EAACI Drug Allergy In-

terest Group position paper. *Allergy* 2016; 71: 1103–1134.

9. Crisafulli G, Franceschini F, Caimmi S, Bottau P, Liotti L, Saretta F, Bernardini R, Cardinale F, Mori F, Caffarelli C. Mild cutaneous reactions to drugs. *Acta Biomed* 2019; 90(Suppl. 3): 36–43.

10. Barbaud A. Skin testing and patch testing in non-IgE-mediated

drug allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2014; 442(14): 1–8.

11. Friedmann P. S., Ardern-Jones M. Patch testing in drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010; 10: 291–296.

12. Scherer K., Brockow K., Aberer W. Desensitization in delayed drug hypersensitivity reactions – an EAACI position paper of Drug Allergy Interest Group. *Allergy* 2013; 68(7): 844–852.

TIRÁŽ

Klinická farmakologie a farmacie

Ročník 34, 2020, číslo 1, vychází 4x ročně

Šéfredaktor: doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D.

Redakční rada: prof. RNDr. Pavel Anzenbacher, DrSc., Olomouc, doc. MUDr. Regina Demlová, Ph.D., Brno, PharmDr. Daniela Fialová, Ph.D., Praha, prof. MUDr. Milan Grundmann, CSc., Ostrava, MUDr. Helena Glasová, Ph.D., Bratislava 2, doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D., Olomouc, doc. Ing. Jaroslav Chládek, Ph.D., Hradec Králové, doc. MUDr. Ivana Kacířová, Ph.D., Ostrava, prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D., Olomouc, prof. MUDr. Jan Krejsek, CSc., Hradec Králové, prof. MUDr. Milan Kříška, DrSc., Bratislava, prof. RNDr. Dr.h.c. Jaroslav Květa, DrSc., FCMA, Hradec Králové, prof. MUDr. Vladimír Mihál, CSc., Olomouc, prof. Momir Mikov, MD, Ph.D., Novi Sad, prof. MUDr. Jaroslav Opavský, CSc., Olomouc, MUDr. David Suchý, Ph.D., Plzeň, doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D., Olomouc, doc. MUDr. Jitka Patočková, Ph.D., Praha, prof. MUDr. Martin Wawruch, Ph.D., Bratislava.

Poradní sbor: prof. MUDr. Jan Filipovský, CSc., Plzeň, prof. MUDr. Jozef Glasa, CSc., Bratislava, doc. MUDr. Ladislav Hess, DrSc., Praha, doc. MUDr. Jiří Hovorka, CSc., Praha, prof. MUDr. Jaroslav Jezdinský, CSc., Olomouc, PharmDr. Blanka Kořístková, Ph.D., Ostrava, doc. RNDr. Jozef Kolář, CSc., Brno, doc. MUDr. Karel Němeček, CSc., Praha, doc. MUDr. Zoltán Paluch, Ph.D., MBA, Praha, prof. MUDr. František Perlík, DrSc., Praha, doc. MUDr. Petr Petr, Ph.D., České Budějovice, doc. MUDr. Jan Přiborský, CSc., Praha, doc. MUDr. Jarmila Rulcová, CSc., Brno, MUDr. Věra Strnadová, CSc., Brno, MUDr. Jan Strojil, Ph.D., Olomouc, MUDr. Klára Soboňová, Ph.D., Nové Zámky, MUDr. Josef Šedivý, CSc., Praha, prof. MUDr. Jan Švihovec, DrSc., Praha, prof. MUDr. Tomáš Trnovec, DrSc., Bratislava, prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., Brno, prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc., Hradec Králové, prof. MUDr. Pavel Weber, CSc., Brno

Vydavatel:

SOLEN, s. r. o., Lazická 297/51, 779 00 Olomouc

Adresa redakce:

SOLEN, s. r. o., Lazická 297/51, 779 00 Olomouc
 tel: 582 397 407, www.solen.cz, IČ 25553933

Redaktorka:

Mgr. Michaela Nováková
 m.novakova@solen.cz, 733 663 833

Grafická úprava a sazba:

DTP SOLEN, Kristýna Javůrková, javurkova@solen.cz

Obchodní oddělení:

PhDr. Marie Brandejsová, Ph.D., brandejsova@solen.cz
 Charlese de Gaulla 3, 160 00 Praha 6, tel.: 608 938 632

Všechny publikované články procházejí recenzí.

Registrace MK ČR pod číslem E 7223.

Citační zkratka: *Klin. farmakol. farm.*

ISSN 1803–5353 (online)

Časopis je indexován v:

Embase, Scopus, Bibliographia Medica Českoslovacca

Vydavatel nese odpovědnost za údaje a názory autorů jednotlivých článků či inzerátů. Reprodukce obsahu je povolena pouze s přímým souhlasem redakce.

Redakce si vyhrazuje právo příspěvky krátit či stylisticky upravovat. Na publikování rukopisu není právní nárok.