

## Alergijske reakcije na lijekove – dijagnoza, liječenje i testiranja

### *Allergic Drug Reactions – Diagnosis, Treatment and Tests*

**Jasna Lipozenčić, Suzana Ljubojević**

Klinika za kožne i spolne bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb i

Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

10000 Zagreb, Šalata 4

**Sažetak** Alergijske reakcije na lijekove, medikamentni osipi često se očituju na koži (egzantemi) i vidljivim sluznicama (enantemi) kao posljedica alergijske senzibilizacije organizma na endogeno ili egzogeno primijenjenu djelatnu tvar lijeka, njegova omotača ili podloge. Pri istodobnom uzimanju više vrsta lijekova (najčešće peroralno) u dermatološkoj, obiteljskoj medicini, internističkoj i pedijatrijskoj praksi pojavljuje se 29 različitih reakcija na koži i sluznici te adneksima kože. Svaki lijek uz djelotvornost, izaziva i nuspojave. Lijek može uzrokovati i pogoršanje postojeće kožne bolesti, a također potaknuti imunosne i neimunosne mehanizme. Bitno je rano prepoznati i dijagnosticirati bolest uzrokovanu lijekovima, liječiti ju i izvršiti raspoloživa testiranja.

**Ključne riječi:** alergijske reakcije na lijekove, nuspojave, štetan događaj, medikamentni egzantem

**Summary** Drug eruptions are most often skin (exanthema) and mucosal (enantherma) reactions caused by endogenous or exogenous drug hypersensitivity either to active ingredients or excipients. Different kinds of drugs used concomitantly, and mostly orally, can produce a wide spectrum (29 reactions) of skin, mucosa and adnexa reactions, treated by dermatologists, general practitioners, internists, and pediatricians. In addition to effects, drugs can also produce adverse reactions. They can also worsen an existing skin disease, as well as trigger immunologic and non-immunologic mechanisms. Early diagnosis, laboratory testing and treatment of drug reactions are of particular importance.

**Key words:** drug reactions, adverse drug reactions, adverse event, medicamentous exanthema

Alergijska reakcija na lijekove je štetna i neželjena klinička manifestacija uzrokovana primjenom lijeka u pravoj indikaciji i u terapijskoj dozi, namijenjenog profilaksi, dijagnozi ili terapiji bolesti. Neočekivana nuspojava (engl. *unexpected adverse reaction*) svaka je do sada nepoznata nuspojava, a štetan događaj (engl. *adverse event*) jest bilo koji medicinski događaj koji se javlja tijekom primjene lijeka, ali ne mora s njime biti u uzročnoj vezi. Definicija nije ovisna o mehanizmu reakcije na lijekove, a uključuje alergije, idiosinkraziju, farmakološke i toksikološke mehanizme i interakcije između različitih lijekova. Koža i sluznice najčešći su početni organi koji su zahvaćeni alergijskom reakcijom. U slučaju predoziranja i interakcije s drugim lijekovima govorimo o nuspojavama lijekova.

Alergijske reakcije na lijekove mogu ugroziti život, što se najčešće javlja kod penicilina, lokalnih anestetika, javljaju se unutar nekoliko minuta do dva sata od uzimanja doze, a očituju se osipom ili crvenilom i žarenjem veće površine

kože, svrbežom, otokom vjeđa, usana ili uški, općom slabošću, znojenjem, bljedilom, lupanjem srca, mučninom ili otežanim disanjem. Druga vrsta alergijskih reakcija jesu osipi koji mogu biti praćeni i svrbežom, ali se javljaju više sati do više dana nakon uzimanja lijeka, nisu opasni za život pa stoga ne uzrokuju strogu zabranu daljnjeg uzimanja lijeka, a u dijagnostičkoj obradi se testira na pacijentu.

Incidencija kožnih reakcija na lijekove je 5–23%. Hospitalizacije zbog nuspojave lijekova iznose 2,5–8,4%, a učestalost smrtnog ishoda od nuspojave iznosi 10–20%. Do 30% hospitaliziranih bolesnika ima reakciju na lijekove. Samo 5–10% reakcija na lijekove su alergijske.

Medikamentni osipi često se očituju na koži i vidljivim sluznicama (enantemi) kao posljedica alergijske senzibilizacije organizma na endogeno ili egzogeno primijenjenu djelatnu tvar lijeka, njegova omotača ili podloge. Osipi su posljedica hematogene ili limfogene diseminacije lijeka, no nikako nisu posljedica kemijskog ili farmakodinamskog djelovanja

lijeka (1, 2). Kad govorimo o medikamentnim osipima, primarno mislimo na lijekove koji uzrokuju reakcije na koži i sluznici posredovane IgE-protutijelima (tip I preosjetljivosti), no česte su reakcije posljedica i tipa II citotoksična preosjetljivost ovisna o protutijelima kao što su pemfigus uzrokovan lijekom, bulozni pemfigoid i linearna IgA-dermatoza uzrokovana lijekom; tip III uzrokovan imunokompleksima i tip IV preosjetljivost uzrokovana stanicama. Medikamentni osipi su slijed različitih etiopatogenetskih čimbenika: alergijska patogeneza (pravi alergeni ili hapteni), jaka sklonost prema proteinima (npr. aromatski amini, grupni alergeni), toksično djelovanje lijeka (kumulacija jače aktivnih medikamenata dugotrajnom primjenom), prirodni enzimatski defekti u organizmu (slabije izlučivanje lijeka iz organizma), enzim citokrom P450 (CYP450) i toksoalergijski mehanizmi (preosjetljivost na pojedine radikale kao npr. fenilne radikale u fiksni egzantema). Senzibilizacije na lijek može uslijediti nakon epikutane primjene penicilina ili prokaina, kod intramuskularne primjene, zbog fotosenzibilizacije (npr. ultraljubičaste zrake i primjena sulfonamida i fenotijazinskih pripravaka). Češća je preosjetljivost nakon topičke i intramuskularne primjene (češće od intravenske) (2).

## Rizični faktori za nastanak alergije na lijekove

Novorođenčad i starije osobe imaju veći rizik od nastajanja reakcije na lijekove zbog nezrelosti hepatalnih enzima i zbog povećanog uzimanja lijekova u starijoj životnoj dobi. Žene imaju veći postotak reakcija na lijekove nego muškarci zbog različitosti u opsegu tijela i distribuciji masnog tkiva, a polimorfizam na farmakokinetici i farmakodinamici također ovisi o spolu. Brojni lijekovi koji se uzimaju istodobno – polipragmazija – također su rizičan čimbenik za alergijske reakcije. Postoji direktna veza između broja lijekova koje bolesnik uzima i rizika od nastanka reakcije na lijek. Pridružene bolesti, kao npr. bolesti jetre, bubrega i srca mogu utjecati na izlučivanje lijeka, a to dovodi do njegove akumulacije. Osobe koje imaju infektivnu mononukleozu imaju veći rizik od nastanka preosjetljivosti na ampicilin ili njegove analoge. HIV-pozitivne osobe imaju veću incidenciju razvika preosjetljivosti na sulfonamide. Reakcije na lijekove su češće u bolesnika koji otprije imaju poznatu preosjetljivost na lijek. Faktori okoliša, posebice različiti infekti, izloženost suncu i dr. mogu potencirati stvaranje opsežnih kožnih promjena. Genska predispozicija i polimorfizmi rizični su faktori za nastanak preosjetljivosti na lijekove. TEN (toxic epidermal necrolysis) najčešće je povezan s HLA-B12; TEN nastao zbog uzimanja sulfonamida povezan je s HLA-A29, B 12 i DR7. Erythema multiforme povezuje se s HLA B 62 (B15), HLA B-35, HLA A-33, HLA-DR 53, HLA DQB1\*0301 28-32. Recidivirajući erythema multiforme povezuje se s HLA DBQ. Fiksni medikamentni egzantem povezan je s HLA-B22 i CW1 antigenom. Postoji direktna veza između rizika od nastanka neželjene reakcije na lijek i doze koju bolesnik uzima. Neki lijekovi poput amoksicilina, ampicilina i kotrimoksazola imaju veću incidenciju nastanka alergijskih reakcija. Mehanizam nastanka reakcije na lijek

koji se najčešće pojavljuje u koži nije potpuno razjašnjen. Keratinociti posjeduju brojne enzime koji služe za metaboliziranje lijeka. Npr. kod reakcije organizma na sulfonamid, epidermalne stanice stvaraju i acetilirajuće nereaktivne metabolite i oksidirajuće reaktivne metabolite. Smatra se da aktivirani keratinociti pomoću reaktivnih metabolita mogu ili aktivirati epidermalne dendritičke stanice ili prezentirati antigene preko MHC II antigena. Povećani postotak broja T-stanica koje se predočuju CLA antigenom (engl. *lymphocyte-associated antigen*) za vrijeme kožne alergije, može djelomično objasniti zašto se reakcije najčešće zbivaju u koži.

Pri istodobnom uzimanju više vrsta lijekova (najčešće peroralno) u dermatološkoj, obiteljskoj medicini, internističkoj i pedijatrijskoj praksi pojavljuje se 29 različitih medikamentnih osipa na koži i sluznici.

## Dijagnoza

Od 29 različitih kliničkih oblika na koži koje uzrokuju lijekovi kao akutne manifestacije su: anafilaktički šok, često generalizirani makulozni, papulozni, urtikarijski osipi, tipa erythema exsudativum multiforme (EEM), nerijetko i vezikulobulozni oblici i slika Stevens-Johnsonova sindroma, vaskulitisa, a sve češći su generalizirani fototoksični egzantemi (1, 3). Medikamentni osipi mogu prijeći i u eritrodermiju. Prema Littu "Drug eruption 2000" dokazane reakcije na lijekove navodimo na tablici 1. (3). Serumsku bolest uzrokuju najčešće penicilin, sulfonamidi, paraaminosalicilna kiselina, minociklin, naproksen. Toksična epidermalna nekroliza (TEN) – crvena koža s mjehurima i ljuštenjem koja podsjeća na opeklinu II. stupnja, s povišenom temperaturom, pozitivnim znakom Nikolskog najčešće nastaje nakon alopurinola, barbiturata, fenilbutazona, sulfonamida i NSAID (1-3). Inhibitori CYP450 su npr. antifungalni lijekovi (klotrimazol, ekonazol, itrakonazol, ketokonazol, mikonazol) (4).

Svaki lijek uz djelotvornost može izazvati i nuspojave. Bitno je rano prepoznati bolest uzrokovanu lijekovima i dijagnosticirati ju. Lijek može uzrokovati i pogoršanje postojeće kožne bolesti, a i potaknuti imunosne i neimunosne mehanizme (1-3). Bitno je utvrditi: 1. prethodni kontakt s lijekom; 2. kliničke promjene; 3. vrijeme nastanka reakcije; 4. razinu lijeka; 5. odgovor na isključenje lijeka; i 6. odgovor na izloženost lijeku. Iz anamneze je važno saznati o svim lijekovima s kojima je bolesnik bio u kontaktu u prošlosti, uključujući laksative, sedative, vitamine, analgetike i oralne kontraceptive. Bolesnik dolazi u kontakt s lijekovima inhalacijom, injekcijama, instilacijom u oči ili preko supozitorija. Često je teško razlikovati morbiliformni akutni medikamentni osip od viralnog osipa.

Reakcije na lijekove koji bitno ugrožavaju život bolesnika jesu vezikulobulozni oblici EEM, vaskulitisi, serumska bolest, generalizirana urtikarija s angioedemom, TEN i anafilaktički šok. Anafilaktički šok je stanje opasno za život bolesnika i maksimalno izražena alergijska reakcija organizma na lijek. Nastaje kao posljedica reakcije lijeka s imunoglobulinima E vezanim za tkivne bazofile. Pri tome se oslobađaju medijatori (histamin i drugi), koji uzrokuju

Tablica 1. Opis najčešćih 29 reakcija od lijekova prema abecednom redu

ACANTHOSIS NIGRICANS
ACNEFORM LESIONS
ACUTE GENERALIZED EXANTHEMATOUS PUSTULOSIS
ALOPECIA
ANGIOEDEMA
APHTHOUS STOMATITIS
BABOON SYNDROME
BLACK HAIRY TONGUE
BULLOUS ERUPTIONS
ERYTHEMA MULTIFORME AND STEVENS-JOHNSON SYNDROME
ERYTHEMA NODOSUM
EXANTHEMS
EXFOLIATIVE DERMATITIS
FIXED ERUPTIONS
GINGIVAL HYPERPLASIA
LICHENOID (Lichen planus-like) ERUPTIONS
LUPUS ERYTHEMATOSUS
NEUROLEPTIC MALIGNANT SYNDROME (NMS)
ONYCHOLYSIS
PEMPHIGUS VULGARIS
PHOTOSENSITIVITY
PIGMENTATION
PITYRIASIS ROSEA-LIKE ERUPTIONS
PRURITUS
PSORIASIS
PURPURA
RAYNAUD'S PHENOMENON
RHABDOMYOLYSIS
TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS (TEN)
URTICARIA
VASCULITIS
XEROSTOMIA

Litt JZ. *Drug Eruption. Reference Manual*. 2006. 12th Ed. Taylor & Francis Group Abingdon, UK; 2006, 661-7.

dilataciju i povećanu propusnost malih krvnih žila. Najčešći alergeni su penicilin, kontrastna sredstva u rendgenologiji i serumi. Klinička slika: blijedosiva boja kože, iznenadno znojenje lica, često svrbež, osobito dlanova i tabana, plavilo i hladnoća okrajina, uznemirenost, mučnina, povraćanje, pad krvnog tlaka, ubrzan i slabo punjen puls, stezanje u prsnoj koži i kolaps. Ako izostane liječenje, nastupaju konvulzije i smrt. Dijagnoza se postavlja na temelju anamneze i opisane kliničke slike, a diferencijalnodijagnostički potrebno je isključiti kolaps, epilepsiju, infarkt miokarda, cerebrovaskularni inzult, hipoglikemički šok i drugo. Liječenje: odmah je potrebno aplicirati adrenalin 1,0 ml 0,1%-tne otopine sc. ili iv. (može se ponavljati svakih 15 minuta, dok

se stanje bolesnika ne popravi). U infuziji je najbolje dati hidrosolubilne kortikosteroide, zatim antihistaminike u visokim dozama. Bolesnika treba dobro utopli, a u najtežim slučajevima potrebna je primjena kisika, intubacija s aspiracijom i eventualno masaža srca (1-3).

Toksična epidermalna nekroliza je reakcija potaknuta lijekom i neovisna o njegovoj dozi. Može biti i posljedica različitih infekcija, a očituje se akutnom erupcijom bula i ljuštenjem kože i sluznica, febrilitetom i teškim općim stanjem. U bolesnika s TEN-om smrtnost je visoka. TEN izazivaju lijekovi: alopurinol, ampicilin, amoksicilin, NSAID, fenitoin, sulfonamidi, fenobarbital (1, 2, 5-7).

Od seruma i cjepiva najčešće nastaju edematozni, bolni infiltrati na mjestu primjene, zatim morbiliformni i drugi osipi, bulozne i hemoragične promjene, kao i slika serumske bolesti (generalizirana urtikarija i anafilaktički šok) (1, 2, 7). Nekrotizirajući vaskulitis uzrokovan lijekovima karakteriziran je upalom i nekrozom krvnih žila i često prisutnim različitim malim palpabilnim purpuričkim promjenama, najčešće po donjim ekstremitetima i urtikarijalnim malim ulceracijama i obično hemoragičnim mjehurićima i pustulama. Posljedica je imunodne reakcije tipa III. Osim lijekova treba pomišljati na infekcije, autoimune bolesti i maligne bolesti. Brojni su lijekovi koji izazivaju vaskulitis: penicilin, eritromicin, tetraciklini, tiazidi, lijekovi za SŽS, protuupalni lijekovi, jod, zlato, amfetamin, vazoaktivni amini i penicilamin. Medikamentni osipi obično prolaze nakon uklanjanja lijekova tijekom tjedna dana spontano ili pak uz liječenje. Prognoza je u slučajevima raznih osipa dobra. Jedino je ozbiljna prognoza u slučaju TEN-a, anafilaktičkog šoka te buloznih dermatitoza. Dijagnoza alergijskih reakcija na lijekove postavlja se u prvom redu na temelju kliničke slike, podataka iz anamneze i laboratorijskih testova. Klinička slika može biti raznovrsna, no ipak je u stanovitom smislu karakteristična lokalizacija, npr. kod većine osipa promjene su na postraničnim stranama ekstremiteta. Bolesnika je potrebno više puta detaljno ispitati koje je lijekove uzimao.

**Testiranje** se primjenjuje:

1. **in vivo** – kožni testovi: intradermalno testiranje provodi se penicilinom i penicilolipolilizinom samo u strogo indiciranim slučajevima, kao i specifična desenzibilizacija na serume i cjepiva. Kožni testovi u rutinskoj primjeni su: prick, skarifikacijski, konjunktivalni, epikutani i fotopeč test.

Test ubodom (*prick*) referentni je test u dijagnostici alergijske preosjetljivosti ranoga tipa. Izvodi se standardiziranim alergenima u glicerinskoj podlozi u djece (Imunološki zavod, Zagreb), a u odraslih u puferskoj otopini. U odraslih se test ubodom rabi u dokazivanju medikamentnih reakcija.

Test skarifikacijom (*scratch*) u našim se prilikama primjenjuje u dijagnostici medikamentnih reakcija te onih izazvanih konzervansima i aditivima.

Konjunktivalni test primjenjuje se rutinski u dokazivanju medikamentnih osipa s 10%-tnim razrjeđenjem lijeka u fiziološkoj otopini.

Epikutano (*patch*) testiranje jedan je od najstarijih dijagnostičkih postupaka u dermatologiji za dokazivanje

kasne, stanične alergijske preosjetljivosti. Od presudne je važnosti za potvrđivanje dijagnoze kontaktnog alergijskog dermatitisa.

Photopatch test je vrlo vrijedna metoda za dokazivanje fotosenzibilizirajućih tvari. Ekspozicijski test je najpouzdaniji test u dijagnostici alergijskih reakcija na lijekove, a sastoji se u tome da se bolesniku daje lijek za koji se sumnja da je uzrok alergijskih manifestacija u progresivno većim količinama, uz primjenu placeba između pojedinih doza. Testiranje na lijek provodi se jedino u bolničkim uvjetima.

2. **in vitro** testovi određuju specifične imunoglobuline E na različite lijekove radioizotopnom metodom (RAST), odnosno ELISA-testovima. U radioalergosorbent-testu (RAST) registrira se povećana radioaktivnost limfocita ako su prethodno bili inkubirani i markirani radioaktivnim timidinom, a vrjednovanje je radioizotopno. U Klinici se od 1976. godine primjenjuju u dijagnostici preosjetljivosti na lijekove: test blastične transformacije limfocita (TBTL) i indirektni test degranulacije bazofilnih granulocita (IDBG - Shelly). TBTL jedan je od testova za dokazivanje kasne preosjetljivosti na lijekove i kontaktne alergene. Mjeri se broj specifično transformiranih limfocita (limfoblasta). Pri primjeni TBTL optičke metode test je pozitivan ako u razmazima ispitanika nađemo 3% blastnih stanica više od onih iz kontrole. IDBG-test izvodi se na bazofilima kunića, uz dodatak seruma bolesnika i odgovarajuće koncentracije inkriminiranog lijeka kao antigena. Test je pozitivan ako je postotak veći od 24% degranuliranih bazofila u ispitivanom serumu u odnosu na kontrolu bez antigena. Prednost ovih

testova je što se mogu izvoditi tijekom cijele godine i ne ovise o skupim reagensima. U Kliničkom bolničkom centru Zagreb izvodi se CAST ELISA (cellular antigen stimulation test-enzyme linked immunosorbent assay) test na različite alergene preko određivanja sulfidoleukotriena ( $L_4$ ).

Najteže je razlikovanje alergijskih reakcija na lijekove od akutnih zaraznih bolesti. Alergijski osipi mogu podsjećati na sifilis, lichen ruber planus, erythema exsudativum multiforme, lupus erythematosus discooides i druge kožne bolesti. Teško je, ali bitno razgraničiti početnu epidermalnu toksičnu nekrolizu od pemfigusa i drugih buloznih dermatoza, odnosno opekline. Isto tako je putokaz u dijagnostici karencija sumnjivog lijeka i potom nestanak simptoma, a pri izlaganju ponovni nastanak simptoma.

## Liječenje

Pri sumnji da je alergijska reakcija posljedica nastale preosjetljivosti na lijek, potrebno je hitno obustaviti dalje uzimanje lijekova osim kardijaka. Istodobno treba uzimati antihistaminike, a kortikosteroide u općoj primjeni prema vrsti i težini alergijske reakcije. Lokalna primjena kortikosteroida je indicirana npr. u erythema exsudativum multiforme, kontaktnog alergijskog dermatitisa, eritema i fotodermatitisa te drugih. Za TEN i anafilaktički šok potrebna je hitna medicinska intervencija kao što smo naveli kod anafilaktičkog šoka, a posebice lokalna terapija i sterilni uvjeti radi sprječavanja sepse.

## Literatura

1. LIPOZENČIĆ J. Medikamentni egzantem. U: Lipozenčić J. i sur, ur. Dermatovenerologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2004, 135-41.
2. BRAUN FALCO O, PLEWIG G, WOLFF HH, BURGDORF WHC. Reactions to Medicaments. U: Braun Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC, ur. Dermatology. 2., potpuno izmijenjeno izd., Berlin: Springer Verlag; 2000, 403-30.
3. LITT J.Z. Drug Eruption. Reference Manual. 2006. 12th Ed. Taylor & Francis Group Abingdon, UK; 2006, 661-7.
4. VECCHINI F, MICHAEL S. Importance of cytochromal P450 for the development of new drug concepts in the skin. Eur J Dermatol 1994;4:538-40.
5. LIPOZENČIĆ J, MILAVEC-PURETIĆ V, KOTRULJA L, TOMIČIĆ H, ŠTULHOFER-BUZINA D. Toxic epidermal necrolysis (TEN) due to cotrimoxazole. JEADV 2002;16(2):182-3.
6. ARAKIAN R i sur. Toxic epidermal necrolysis: a review. J Am Acad Dermatol 1991;25:69-79.
7. SHEAR NH, KNOWLES SR, SULLIVAN JR, SHAPIRO L. Cutaneous Reactions to Drugs. U: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff HH, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, ur. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 6. izd., 2003, 1330-57.

### Adresa za dopisivanje / Corresponding Address

Prof. dr. sc. Jasna Lipozenčić, dr. med.

Klinika za kožne i spolne bolesti

Kliničkog bolničkog centra Zagreb i

Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

10000 Zagreb, Šalata 4

E-mail: jasnalipozenccic@zg.htnet.hr

### Primljeno / Received

30. 12. 2007.

December 30, 2007

### Prihvaćeno / Accepted

29. 1. 2008.

January 29, 2008