

Lieky ako významný spúšťač hypersenzitívnych reakcií

MUDr. Štefan Raffáč, PhD.¹, MPH, MUDr. Juliana Gabzdilová, PhD.²

¹Oddelenie klinickej imunológie, OLM UNLP, Košice

²Klinika hematológie a onkohematológie LF UPJŠ a UNLP, Košice

Hypersenzitívne liekové reakcie predstavujú významný podiel na nežiaducich účinkoch liekov. V patogenéze reakcie na lieky sa okrem neimunologických mechanizmov uplatňujú aj mechanizmy imunologické. I napriek významnému pokroku v pochopení procesov, ktoré sa podieľajú na rozvoji liekových hypersenzitívnych reakcií, je mnoho nejasného. Klinický obraz je variabilný, zahŕňajúci od ľahkých prejavov typu kožných lézií, urtikárií cez makulopapulárny rash až po život ohrozujúce stavy s rozvojom anafylaktického šoku. Ich výskyt a priebeh je často nepredvídateľný. Stanovenie diagnózy je náročné, pričom ide o komplexný a pomerne zložitý proces postavený na anamnéze, fyzikálnom vyšetrení a doplnení in vivo a in vitro vyšetrení. V liečbe uvedených stavov je zlatým štandardom prísna eliminácia kauzálneho lieku z medikácie pacienta, ako aj možných skrížene reagujúcich preparátov. V určitých prípadoch, v ktorých nie je možné adekvátne nahradiť liek zodpovedajúcou alternatívou, je možnosťou liečby aj desenzibilizácia s navodením tolerancie.

Kľúčové slová: lieková hypersenzitivita, alergia na lieky, diagnostika, laboratórne metódy

Drugs as a significant trigger for hypersensitivity reactions

Hypersensitivity drug reactions represent a significant proportion of adverse drug reactions. In the pathogenesis of drug reactions, immunological mechanisms are used in addition to non-immunological mechanisms. Despite significant advances in understanding the processes involved in the development of drug hypersensitivity reactions, there is a lot of uncertainty. The clinical picture is variable, ranging from mild and moderate manifestations such as skin lesions, urticaria through maculopapular rash to life-threatening conditions with the development of anaphylactic shock. Their occurrence and course are often unpredictable. Determining the diagnosis is demanding, requiring a complex process based on a clinical history, physical examination supplemented by in vivo tests and in vitro procedures. In the treatment of these conditions, the gold standard is the strict elimination of the causal drug from the patient's medication as well as possible cross-reactive preparations. In certain cases, when it is not possible to substitute adequately the drug, a corresponding alternative is the desensitization with induction of tolerance, possibility of treatment as well.

Key words: drug hypersensitivity, allergy to drugs, diagnostics, laboratory methods

Via pract., 2018;15(4):179-184

Úvod

Pod nežiaducimi účinkami liekov (NÚL) rozumieme podľa definície Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO) významne poškodzujúce alebo nepríjemné reakcie vzniknuté následkom intervencie súvisiacej s použitím liečiva, ktoré predikujú riziko pri budúcom podaní, oprávňujú na prevenciu alebo špecifickú liečbu, alebo na zmenu dávkovacieho režimu, či na vysadenie prípravku (1).

Incidenca NÚL je vo všeobecnosti len odhadovaná, v literatúre sa pohybuje v rozsahu 10 – 20 % u hospitalizovaných a 7 % u ambulantne liečených pacientov, pričom nežiaduce účinky sú zodpovedné za cca 5 % hospitalizácií (2, 3). Najčastejšou skupinou pacientov s výskytom NÚL sú ľudia starší ako 50 rokov, pričom 63 – 70 % chorých s podozrením na liekovú alergiu tvoria ženy (4). Medzi najčastejšie liekové alergie patria hypersenzitívne reakcie na β-laktámové antibiotiká, ktoré postihujú cca 5 % celkovej

populácie, vo všeobecnosti IgE mediovaná hypersenzitivita na antibiotiká postihuje 2 – 3 % celkovej populácie. Zároveň kožné prejavy typu akútnej urtikárie sú často pozorované v skupine pacientov liečených amoxicilínom a ampicilínom (5). Závažné systémové reakcie ako anafylaxia sú zriedkavé, pričom predstavujú len 0,004 % až 0,015 % prípadov, avšak 10 % z nich je fatálnych (3).

Tieto fakty a čísla je vhodné dať do kontextu s používaním antibiotík v krajinách Európskej únie, pričom je potrebné zdôrazniť, že ich najvyššia spotreba sa týka krajín južnej a východnej Európy (6). Za závažný NÚL sa považuje účinok lieku, ktorý je život ohrozujúci alebo spôsobuje smrť, vyžaduje si ústavnú zdravotnú starostlivosť, respektíve jej predĺženie, vyvoláva zdravotné postihnutie alebo práceneschopnosť, prípadne invaliditu, môže sa prejavovať vrodenou poruchou alebo znetvorením (7).

Rozdelenie a klasifikácia NÚL

Klasifikácia NÚL, ktorá vznikla na prelome 70-tych a 80-tych rokov minulého storočia, rozlišuje 6 typov NÚL s anglickým mnemotechnickým označením. Prvým typom je **typ A (augmented)**, ktorý predstavuje **80 % všetkých NÚL**. Ide o reverzibilnú farmakologickú reakciu, ktorá je v svojej podstate predvídateľná a je podmienená dávkou lieku. Príkladom je sedatívny účinok antihistaminík. **Typ B (bizarre)** zastupuje 10 – 15 % všetkých nežiaducich účinkov. Označuje sa aj ako idiosynkratická reakcia. Jej výskyt je zriedkavý (1 : 100 – 1 000 podaní lieku) (8). Na rozdiel od typu A je táto reakcia nepredvídateľná, nezávislá od dávky lieku, s výskytom u chorých s určitou mierou predispozície. Ide skôr o klinicky závažné situácie. Najväčší podiel v tejto skupine NÚL patrí pravým liekovým alergiám s účasťou imunopatogenetických mechanizmov. V menšej miere sú tu zastúpené aj neimunologické hypersenzitívne (pseu-

Tabuľka 1. Rôzne typy liekových hypersenzitívnych reakcií (8)

Podľa mechanizmu aktivácie buniek imunitného systému rozlišujeme 3 typy liekových hypersenzitívnych reakcií:

- I. alergická reakcia spúšaná komplexom haptén – nosič
- II. tzv. p-i koncept založený na farmakologickej interakcii lieku s imunitnými receptormi (priama reverzibilná, nekovalentná väzba na TCR receptor)
- III. pseudoalergická reakcia v dôsledku stimulácie alebo inhibície receptorov a enzýmov zápalových buniek

doalergické) reakcie. Príkladom môže byť vznik hemolýzy po antimalarikách (8). Nežiaduce reakcie typu C, D, E a F sa vyskytujú po štandardných dávkach terapie aplikovaných príslušným spôsobom. **Typ C (chronic)** súvisí s dlhodobým podávaním preparátu, napríklad vznik závislosti od benzodiazepínov, prípadne vznik analgetickej nefropatie. **Typ D (delayed)** predstavuje karcinogénne alebo teratogénne účinky liekov. Pri **type E (end of use)** ide o prejavy, ktoré sa objavujú po vysadení liečby (napríklad abstinenčné prejavy po opiátoch, adrenokortikálna insuficiencia po vysadení alebo prudkom znížení dávky kortikosteroidov). Posledný **typ F (failure)** predstavuje vznik liekových interakcií, napríklad pri polypragmácii (1, 9).

Ďalším delením nežiaducich účinkov liekov je ich rozdelenie podľa patomechanizmu ich vzniku. **Neimunologicky podmienené reakcie** nemajú väzbu na funkcie imunitného systému, pričom zahŕňajú reakcie typu intolerancie, pseudoalergie a idiosynkrázie. Najčastejšie sú spôsobené nesteroidnými antiflogistikami (NSA), kontrastnými látkami, opiátmi a lokálnymi anestetikami. Naopak, **alergické reakcie na lieky** sú charakteristické väzbou na imunopatogentické mechanizmy a môžeme ich rozdeliť na orgánovo-špecifické a systémové. Príkladom systémovej alergickej reakcie je **anafylaxia, sérová choroba**, rôzne typy rash reakcií s eozinofiliou a systémovými symptómami (DRESS, drug rash s eozinofiliou a systémovými symptómami) (10, 11). Anafylaxia je najbežnejšia po podaní aspirínu, NSA, intravenózných kontrastných látkach a β-laktámových antibiotikách (10).

Tabuľka 2. Symptómy alergie na lieky podľa typu hypersenzitivity podľa Coombsa a Gella (3)

Typ reakcie podľa Coombsa a Gella	Čas do začiatku reakcie	Príznaky
I. typ	do 10 – 30 minút	anafylaktický šok, astmatický záchvat, urtikária, angioedém
II. typ	po 50 minútach, ale zvyčajne po 3 dňoch	erytém po PNC, hemolytická anémia
III. typ	po 3 – 5 dňoch	urtikária, lieková horúčka, vaskulitída, hepatitída
IV. typ	Po 7 dňoch	kontaktná dermatitída

Liekové hypersenzitívne reakcie

Nežiaduce účinky liekov, ktoré sa klinicky podobajú alergii, sa nazývajú **liekové hypersenzitívne reakcie**. Predstavujú 15 % všetkých NÚL a postihujú viac ako 7 % celkovej populácie. Pojem lieková alergia je vyhradený pre imunologicky sprostredkované reakcie po tom, čo sa preukáže priamy alebo nepriamy dôkaz prítomnosti špecifických protilátok pre daný príčinný liek alebo prítomnosť T lymfocytárnych buniek (12). Tieto reakcie sú väčšinou nepredvídateľné. Môžu byť život ohrozujúce, môžu vyžadovať alebo predĺžiť hospitalizáciu a/alebo vyžadovať zmeny v následnej liečbe. Sú to reakcie, ktoré predstavujú významné riziko pre pacientov a lekárov.

Podľa mechanizmu aktivácie buniek imunitného systému rozlišujeme 3 typy reakcií (tabuľka 1). Medzi základné imunopatogenetické mechanizmy patrí **reakcia typu haptén – nosič**. Ide o schopnosť malých molekúl sa kovalentne viazať na proteíny za vzniku nového antigénu. Ten je schopný aktivovať bunky imunitného systému, ako sú antigén prezentujúce bunky, ale aj adaptívnu odpoveď prostredníctvom aktivácie T a B lymfocytov s následným rozvojom protilátkovej odpovede, respektíve cytotoxickej reakcie s produkciou cytokínov. Tieto reakcie prebiehajú v dvoch fázach, senzibilizačnej a v symptomatickej. Prvá fáza je asymptomatická trvá 7 – 25 dní, s nástupom príznakov po opätovnom kontakte s liekom, keď dochádza k rozvoju II. fázy, pričom množstvo lieku, ktoré je potrebné na rozvoj symptómov, je podstatne nižšie, aké bolo potrebné na senzibilizáciu pacienta.

Zároveň môžu lieky viesť k rozvoju ktorejkoľvek zo štyroch typov hypersenzitívnych reakcií podľa Coombsa

a Gella (tabuľka 2). V praxi sa najčastejšie stretávame s typom I a IV. I. typ hypersenzitivity, sprostredkovaný reakciou IgE protilátok s príčinným alergénom, vedie následne k degranulácii mastocytov a bazofilov, s včasným rozvojom klinického obrazu, od urtikárie po rozvoj anafylaktického šoku. Neskorý typ reakcie na podklade IV. typu hypersenzitivity je podmienený účasťou T lymfocytov s podielom bunkových subtypov (Th1, Th2, cytotoxické Ly, monocyty, makrofágy), produkciou cytokínov (INFγ, TNFα, IL 4, 5, 13, chemokíny), na základe čoho sa uvedená skupina ďalej delí na 4 podtypy (IV a, b, c, d). V menšej miere sa na rozvoji liekových reakcií podieľa II. a III. typ hypersenzitivity. II. typ, tzv. protilátkou podmienená cytotoxicita je typický rozvojom protilátkou podmienených cytopénií (hemolytická anémia, leukopénia, trombocytopenia). Pri III. type hypersenzitivity dochádza k tvorbe a ukladaniu imunokomplexov s prejavmi v zmysle sérovej choroby alebo oneskorenej urtikárie, prípadne vaskulitíd alebo Arthusovej reakcie (8, 17).

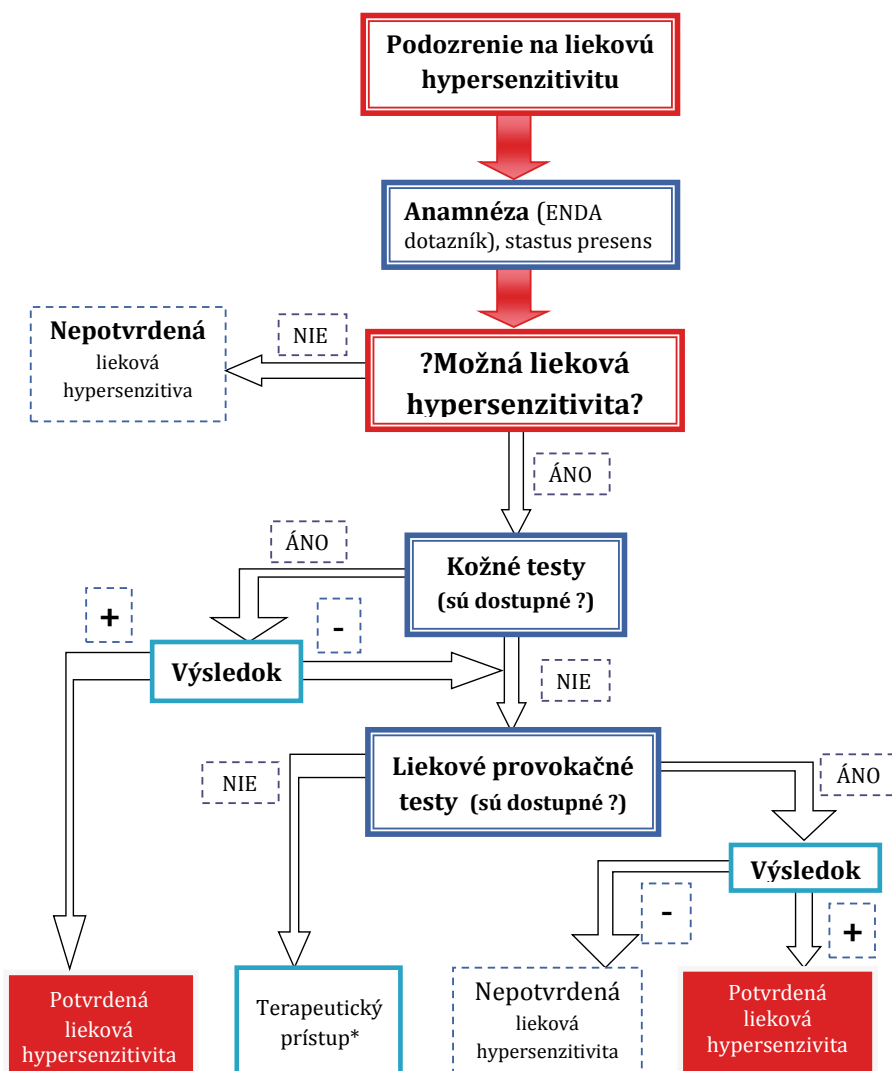
Žiadna klasifikácia a delenie nie je ideálna, pretože nevysvetľuje komplexnosť reakcií, podstatu ochorenia, patomechanizmov, klinických prejavov, respektíve skříženú reaktivitu.

Rozdelenie podľa objavenia sa klinických príznakov

Napriek tomu, že najčastejšími prejavmi sú urtikária a makulopapulózne erupcie, existuje veľa rôznych klinických prezentácií liekových reakcií, ktoré delíme na dva základné typy podľa včasnosti, respektíve oneskorenia nástupu reakcie od posledného podania lieku.

1. **Včasné – bezprostredné reakcie**, ktoré sa vyskytujú menej ako 1 hodinu po poslednom podaní lieku, zvy-

Obrázok 1. Vývojový diagram pri hodnotení liekovej hypersenzitivity (16)



* v prípade, ak nie je alternatíva (napríklad chemoterapia), je možné opakované podanie lieku pod prísny dohľadom s premedikáciou a/alebo desenzibilizáciou

všetkých alergických reakcií spôsobených liekmi (3). Makulopapulárny rash sa môže vyskytnúť po užívaní takmer akéhokoľvek lieku, dokonca aj časovým odstupom od jeho aplikácie. Klinický obraz často pripomína osýpky alebo rubeolu. Prejavy na koži majú podobu početných škvrn, papúl a erytému, často usporiadaných symetricky. Výskyt sa najčastejšie pozoruje v oblasti trupu a končatín, je sprevádzaný vysokou horúčkou, eozinofíliou a svrbením. Má tendenciu šíriť sa spolu so vznikom infiltrácií. Zmeny zmiznú niekoľko dní po prerušení liečby a je to sprevádzané rozsiahlou exfoliáciou epidermy. Lieky, ktoré spôsobujú rash príznaky, zahŕňajú NSA, inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACEI), β -blokátory, barbituráty a antibiotiká (ATB), ktoré sa používajú pri respiračných infekciách (3). Najzávažnejšou formou pustulácií, ktoré sa v posledných rokoch objavili, je akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP), ktorej symptómy sú charakterizované generalizovaným erytémom a horúčkou s výskytom niekoľko hodín po podaní lieku. Zmeny sa lokalizujú počiatkovo na tvári a potom aj na trupe a končatinách. AGEP je pomerne zriedkavé ochorenie, spojené s väzbou na HLA B 51, HLA DR 11 a HLA D9 (3). Jeho príznaky sa zvyčajne vyskytujú po užití ATB (β -laktámových ATB, tetracyklínu, makrolidov) alebo iných liekov, napríklad furosemid, NSA.

Ďalšou bežnou kožnou reakciou je urtikária vyvolaná liekmi. Len v 10 % prípadov má alergické pozadie a najčastejšie je spôsobené penicilínovými ATB alebo sulfónamidmi (3). Urtikária môže byť sprevádzaná systémovou alergickou anafylaxiou alebo sérovou chorobou. Pseudoalergická žihľavka sa vyskytuje najčastejšie po podaní aspirínu, kontrastnej látky a NSA. Symptómy urtikárie sa zvyčajne objavia v priebehu 36 hodín po užití lieku, hoci po opakovanom podaní lieku sa príznaky môžu objaviť po niekoľkých minútach. Príznaky žihľavky zvyčajne rýchlo zmiznú do niekoľkých hodín. Klinický obraz kožných liekových reakcií sa vyznačuje značným polymorfizmom. Rôzne lieky môžu spôsobiť podobné alebo identické lézie a ten istý liek spôsobuje komplikácie s rôznym

čajne vo forme izolovanej žihľavky, angioedému, rinitídy, konjunktivitídy, bronchospazmu, gastrointestinálnych príznakov (nevoľnosť, zvracanie, hnačka) alebo anafylaxie s kardiovaskulárnym kolapsom alebo bez neho (anafylaktický šok).

2. **Oneskorené reakcie, ktoré nie sú bezprostredné**, s premenlivými kožnými prejavmi vyskytujúcimi sa po viac ako 1 hodine až niekoľkých dňoch po poslednom užívaní lieku, ako je neskorý výskyt urtikárie, makulopapulózne erupcie, fixné liekové erupcie, vaskulitída, pľuzgierové ochorenia, ako je toxická epidermálna nekrolýza (TEN), lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými symptómami (DRESS), akútna generalizovaná exantematózna pustulóza

(AGEP) a symetrický intertriginózný a flexurálny exantém súvisiaci s liečivom.

Vnútorne orgány môžu byť postihnuté buď samostatne, alebo spolu s kožnými prejavmi. Zahŕňajú hepatitídu, zlyhanie obličiek, pneumonitídu, anémiu, neutropéniu a trombocytopeniu. Prvá kategória včasných reakcií je väčšinou sprostredkovaná prostredníctvom špecifickej IgE protilátky voči danému príčinnému lieku, zatiaľ čo druhá je sprostredkovaná špecifickou T bunkovou odpoveďou.

Klinický obraz liekovej alergie

Jedným z najčastejších prejavov liekmi indukovanej hypersenzitivity je makulopapulárny rash. Odhaduje sa, že tieto kožné zmeny sa vyskytujú až v 75 %

klinickým obrazom. Kožné lézie vyvolané liekom sú zvyčajne mierne a príznaky zmiznú spontánne po prerušení liečby.

Medzi ťažké kožné lézie patrí: kožná nekróza, bulózna epidermolýza, opuch tváre alebo jazyka a súčasný výskyt systémových príznakov. Systémové reakcie sa zvyčajne prejavujú anafylaktickou reakciou. Je to najnebezpečnejšia reakcia spôsobená liekom, objavuje sa počas niekoľkých minút po opakovanom podaní lieku. Zriedkavo po prvej dávke. Príznaky anafylaktickej reakcie môžu zahŕňať zníženie krvného tlaku, tachykardiu, bolesť na hrudi a sťažené dýchanie. Tieto príznaky môžu byť sprevádzané kožným erytémom alebo edémom. Anafylaxia je najčastejšie spôsobená penicilínovými ATB, NSA, ACEI, kontrastnými látkami, svalovými relaxanciami. V USA bolo 75 % všetkých prípadov anafylaktických šokov spôsobených antibiotikami – PNC!!! (3).

Diagnostika liekových hypersenzitívnych reakcií

„Poddiagnostikovanie“ liekovej alergie v dôsledku nedostatočného hlásenia NÚL, ako aj „naddiagnostikovanie“ z dôvodu nadmerného používania termínu alergia je bežné. Diagnostické spracovanie NÚL si vyžaduje komplexný prístup začínajúci s čo najdôkladnejším odobratím anamnézy, fyzikálnym vyšetrením nasledovaným *in vivo* (kožnými a provokačnými) testami a *in vitro* laboratórnymi metódami. Diagnostický postup sa opiera o usmernenia a konsenzuálne dokumenty vydané medzinárodnými odbornými skupinami (ENDA – European Network for Drug Allergy, EAACI – European Academy of Allergy and Clinical Immunology). V zásade je dôležité zdôrazniť potrebu získania relevantných anamnestických údajov vrátane časových súvislostí, medikácie a komorbidít, zároveň sa odporúča pri získavaní údajov používať štandardizované dotazníky (Drug hypersensitivity questionnaire) (13). Dôležité sú časové súvislosti medzi podaním lieku a nástupom prejavov, ich charakter, ústup a trvanie symptómov po eliminácii lieku atď. Nutné je preveriť anamnézu na výskyt komorbidít, liekové interakcie, výskyt poliekových reakcií v minulosti,

iných alergických reakcií a ďalších kofaktorov. Samozrejme, je potrebné sa zaoberať širokým diferenciálne diagnostickým postupom s cieľom vylúčenia iných príčin, ktoré mohli viesť k danej symptomatológii.

Kožné testy (skin prick test, intradermálne a patch testy) slúžia na preukázanie včasného typu, respektíve neskorého typu hypersenzitivity na príčinný liek. Provokačné testy sú schopné odhaliť súvislosť medzi liekom a reakciou alebo naopak potvrdiť toleranciu na daný liek. V praxi realizácia kožných a provokačných testov podlieha odporúčaniam zahŕňajúcim ich indikácie a kontraindikácie (14, 15). V súčasnosti sa odporúčania opierajú o medzinárodný konsenzus (ICON) pre liekovú alergiu (16).

Úloha **in vitro laboratórných testov** je pomocná, pričom ich načasovanie vo vzťahu ku kožným testom sa líši podľa konkrétnych odporúčaní v jednotlivých krajinách. Výhodou laboratórných metód oproti kožným testom je ich bezpečnosť vo vzťahu k pacientovi, nedostatkom je limitovaná dostupnosť, obmedzený výber liekov a predovšetkým ich nedostatočná alebo neznáma výpovedná hodnota. Jedným z významných dôvodov nízkej citlivosti *in vitro* metód je spoľahlivé určenie imunopatomechanizmu uplatňujúceho sa na rozvoji danej klinickej reakcie na liek. Ďalším významným faktorom je nedostatočná dostupnosť relevantných epitopov liekov pre väzbu s protilátkou či receptorom v teste. Je potrebné si uvedomiť, že niektoré reakcie nevyvoláva priamo molekula lieku, ale jeho metabolit.

V laboratórnej diagnostike taktiež môžeme vyžiť **testy na potvrdenie anafylaxie** (liekovo nešpecifický test). Ide o vyhodnotenie hladín mediátorov anafylaktickej reakcie – histamínu a tryptázy. Normálna hladina tryptázy v sére je < 25 µg/l, pričom pri kožných prejavoch alebo miernych systémových reakciách môže byť hladina tryptázy v norme alebo len ľahko zvýšená. Optimálny čas odberu pri ľahkých reakciách je 15 – 60 minút od nástupu prejavov. Naopak, pri závažnejšej reakcii bude optimálny čas na odber od 30 minút do 2 hodín od jej začiatku. Ťažká anafylaktická reakcia s rozvojom závažných systémových symptómov je

charakteristická pretrvávaním vysokých hladín tryptázy aj po šiestich hodinách od jej nástupu. Pre dôslednú objektivizáciu dynamiky hladín tryptázy je potrebné zabezpečiť opakovaný odber v rozsahu hodín/dní (návrat do východiskovej hodnoty je za 12 – 24 hodín) s cieľom zachytenia bazálnej hladiny. Za pozitívny výsledok sa považuje zvýšenie hladiny voči bazálnej hodnote o $\geq 20\% + 2 \mu\text{g/l}$ (8, 17), táto však individuálne varíruje, býva vyššia napríklad u pacientov so systémovou mastocytózou. Ďalším markerom je histamín, ktorý sa vyšetruje v plazme, ideálne do 5 minút od nástupu reakcie a najneskôr do 2 hodín (platí pre ťažké reakcie). Jeho eliminačný polčas je 15 – 20 minút, vrchol hladiny histamínu sa dosahuje na začiatku nástupu reakcie a je priamo úmerný závažnosti reakcie.

Liekovo špecifické laboratórne metódy sú zamerané na zistenie senzibilizácie pacienta na konkrétny liek. Pri výbere jednotlivých metód je potrebné zohľadniť rozdielnosť liekových hypersenzitívnych reakcií. V praxi sa ukazuje ako významné zohľadnenie časového intervalu medzi podaním lieku a vznikom hypersenzitívnej reakcie na daný liek. Pri včasnej reakcii (s rozvojom do 1 hodiny) sa diagnostika zameriava na IgE sprostredkované odpovede s využitím stanovenia hladín špecifických IgE protilátok a funkčných bunkových testov s bazofilnými granulocytmi (bazofiloaktivačný test). Najviac sa využíva test aktivácie bazofilov (BAT), ktorý funguje na princípe inkubácie plnej krvi alebo separovaných leukocytov s liekom, s následným meraním aktivačných znakov bazofilov (CD 63, CD 203c) pomocou prietokovej cytometrie. V praxi je prínosom pri diagnostike včasnej hypersenzitivity na myorelaxanciá, penicilín, pyrazolón a ďalšie nesteroidné antiflogistiká (NSA) (senzitivita BAT pre myorelaxanciá 54 – 64 %, špecificita 93 – 100 %) (8, 17). Špecifické IgE je prínosom v diagnostike alergie na ATB penicilínového typu, myorelaxanciá a propyofenazón (18), prípadne kazuisticky pri alergii na inzulín, aspirín, erytromycín, cefalosporíny, chinolóny, chlorhexidín atď. (pri PNC je senzitivita 40 – 60 %, špecificita 70 – 95 %) (17). Neskoré reakcie sú založené na T lymfocytárnej odpovedi a na ich detek-

ciu sa používajú **funkčné lymfocytárne testy** s využitím inkubácie T lymfocytov s príčinným liekom a následnou detekciou proliferácie lymfocytov alebo meraním lymfocytárných aktivačných znakov, prípadne produkcie cytokínov. Význam T lymfocytárných funkčných testov bol preukázaný pri diagnostike liekovej hypersenzitivity na antibiotiká (β -laktámy, chinolóny, sulfonamidy) a antiepileptiká (karbamzepín, fenobarbital, fenytoín). Princípom testu je inkubácia T lymfocytov s liekom v tkanivovej kultúre s následným meraním ich proliferácie. Výsledkom je tzv. stimulačný index, t. j. pomer proliferácie buniek inkubovaných s liekom oproti proliferácii buniek bez inkubácie s liekom. Reaktivitu T lymfocytov môžeme sledovať pomocou prietokovej cytometrie a expresie povrchových aktivačných znakov (CD25, CD69, HLA-DR). Sľubnou metódou sa ukazuje detekcia cytokínov, napríklad **ELISPOT** (enzyme-linked immunosorbent spot), založená na princípe inkubácie mononukleárov z periférnej krvi a lieku, v prostredí s naviazanou protilátkou oproti určitému cytokínu (IL 2, IL 4, IL5, IFN γ). Výsledkom je počet škvŕn – spotov, ktoré zodpovedajú T lymfocytom produkujúcim daný cytokín (senzitivita ELISPOT pre amoxicilín 91 %, špecificita 95 %) (19). Pre správnu a úspešnú diagnostiku liekovej alergie je zásadné správne načasovanie (timing) realizácie *in vitro* a *in vivo* vyšetrení.

Optimálny čas na odber krvi po liekovej reakcii je minimálne 3 – 4 týždne a najviac 3 – 6 mesiacov. Nedodržanie minimálneho odstupu môže znamenať zníženie senzitivity testu pre možnú konzumpciu špecifických IgE protilátok počas reakcie a T lymfocytárne testy môžu byť ovplyvnené aktiváciou *in vivo* (17). Podobne klesá aj citlivosť s dlhším časovým odstupom od liekovej reakcie. Zatiaľ čo pri β -laktámových ATB a NSA klesá senzitivita v mesiacoch, pri myorelaxanciách je pokles v čase pomalší.

Liečba

Terapia liekových hypersenzitívnych reakcií sa orientuje na zvládnutie vzniknutých akútnych prejavov a z dlhodobého hľadiska na zamedzenie rizika nasledujúcej reakcie. Kľúčovým okrem symptomatickej liečby prebiehajúcej hypersenzitívnej reakcie je **eliminácia príčinného lieku z medikácie pacienta**, respektíve zámena za štruktúrne odlišný, skrížene nereagujúci preparát. **Desenzibilizácia** sa využíva na dosiahnutie dočasnej tolerancie na príčinný liek, pokiaľ je možná alternatíva liečby málo efektívna, neefektívna, respektíve nedostupná. Ide o vysokorizikovú procedúru, vyžadujúcu si starostlivé zhodnotenie prínosu pre pacienta. Desenzibilizácia sa najčastejšie využíva pri precitlivenosti na antibiotiká (PNC), inzulín, sulfónamidy, chemoterapeutiká a biologiká. Liečba si vyžaduje dostupnosť anesteziologicko-resuscitačného oddelenia.

Záver

Diagnostika liekovej precitlivenosti je postavená na komplexnom prístupe zahŕňajúcom podrobný rozbor anamnestických údajov, zhodnotenie fyzikálneho nálezu so správnym výberom vhodných *in vivo* a *in vitro* vyšetrovacích metód s ohľadom na ich limity. Kľúčové je optimalizovanie načasovania vyšetrenia (1 – 6 mesiacov po hypersenzitívnej reakcii na liek), zároveň si interpretácia výsledkov vyžaduje znalosť charakteru danej reakcie, či ide o včasnú, respektíve oneskorenú reakciu. Je potrebné zdôrazniť, že pozitívny výsledok podporuje diagnózu liekovej alergie, ale negatívny výsledok ju nevylučuje. Len dôkladná diagnostika umožní lepšiu klasifikáciu a dôkladnejšie pochopenie patomechanizmov liekových hypersenzitívnych reakcií, zároveň poskytne pacientom spoľahlivejšie informácie a odporúčania pre ich budúcu liečbu. **Lieková hypersenzitivita sa stala v posledných rokoch významným faktorom, ktorý negatívne ovplyvňuje morbiditu a mortalitu.**

Zároveň predstavuje problém nielen pre samotných pacientov, poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ale aj ekonomickou záťažou.

Literatúra

1. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions. *Lancet*. 2000;356:1255-59.
2. Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr. Opin Allergy Clin Immunol*. 2005;5:309-316.
3. Żukiewicz-Sobczak WA, et al. Drug as important factors causing allergies [online]. *PostepDermiAlerg*. 2015;32(5):388-92. Available from: <https://www.termedia.pl/Drugs-as-important-factors-causing-allergies,7,23155,1,1.html>. Accessed August 20, 2018.
4. Anderson J. Allergic reactions to drugs and biological agents. *JAMA*. 1992;20:2845-57.
5. Finsenzon-Albala F, Auzeur V, et al. A 6 month prospective survey of cutaneous drug reactions in a hospital setting. *Br J Dermatol*. 2003;149:1018-22.
6. Groosens H, et al. Outpatient antibiotics use in Europe and association with resistance, a cross-national database study. *Lancet*. 2005;365:579-87.
7. Zákon NRSR č. 362/2011 Z. z. o liekoch a zdravotníckych pomôckach. § 68. ods. 1 a 2, 2011.
8. Nemšová J, Švecová D. Hypersenzitívne reakcie vyvolané liekmi. *Dermatol prax*. 2017;11(3):112-116.
9. Gruchalla RS. Clinical assessment of drug-induced disease. *Lancet*. 2000; 356: 1505-1511.
10. Czarnobilska E, Czarnobilski K, Obtulowicz A, Obtulowicz K. Allergic diseases of the elderly. Part II. Allergic diseases of the skin, allergy to medicines. *Gerontol Pol*. 2010;18:57-65.
11. Janocha-Litwin J, Pazgan-Simon M, Simon K. DRESS syndrome as a complication of treatment of hepatitis C virus-associated post-inflammatory liver cirrhosis with peginterferon alpha2a and ribavirin. *PostepDermAlergol*. 2014;31:401-4.
12. Demoly P, Adkinson F, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014;69:420-437.
13. Demoly P, et al. Drug hypersensitivity: questionnaire. *Allergy*. 1999;54:999-1003.
14. Aberer W, Bircher A, Romano A, et al. P. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy*. 2003;58:854-863.
15. Brockow K, Romano A, Blanca M, et al. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy*. 2002;57:45-51.
16. Demoly P, et al. International consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014;69:420-437.
17. Sedláčková L. In vitro diagnostika hypersenzitívnych reakcií vyvolaných léky. *Alergie*. 2013;1:62-68.
18. Mayorga C, et al. In vitro diagnosis of Immediate Allergic Reactions to Drugs: An Update. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010;20(2):103-109.
19. Rozieres A, et al. Detection and quantification of drug specific T cells in penicillin allergy. *Allergy*. 2009;64:534-542.

MUDr. Štefan Raffáč, PhD.

Oddelenie klinickej imunológie, OLM UNLP
Trieda SNP 1, 041 66 Košice
stevoraffac@gmail.com