

Co má a nemá smysl vyšetřovat u lékové alergie

MUDr. Jaromír Paukert, MUDr. Eliška Kopelentová, Marie Paukertová, Šárka Dobiášová, MUDr. Martina Králová

Ambulance alergologie a klinické imunologie, Dětské oddělení, Oblastní nemocnice Kolín, a. s.

Nežádoucí účinky léků postihují cca 15–20 % léčených. Dělí se na předvídatelné (typ A) a nepředvídatelné (typ B). Nepředvídatelných reakcí je 20–25 %. Lékové alergie tvoří 6–10 %. Reakce typu A jsou závislé na dávce, zahrnují nežádoucí účinky způsobené předávkováním, vedlejšími účinky léků a lékovými interakcemi. Reakce typu B nejsou závislé na dávce. Jde o projevy lékové intolerance, tj. farmakologické reakce na nízké i subterapeutické dávky léku, o projevy idiosynkrazie, která vzniká na základě geneticky daného defektu (enzymatického). Ten potom vede k odlišnému metabolismu nebo vylučování léku. Část reakcí typu B tvoří reakce lékové hypersenzitivity. Jednak alergické reakce – imunologicky zprostředkované reakce lékové hypersenzitivity, a jednak pseudoalergické reakce, které mají stejné klinické projevy, ale nelze prokázat imunologický mechanismus.

Klinické dělení rozlišuje reakce časné, vznikající do 1 hodiny po poslední podané dávce léku, a reakce pozdní, které se rozvinou s delším časovým odstupem. Nejčastěji postiženým orgánem, na kterém se reakce lékové hypersenzitivity projeví, je kůže. Reakce časné, zprostředkované IgE protilátkami (Typ I), vznikají většinou

do 1 hodiny po podání léku, mohou se ale objevit i později – až za 6–8 hodin. Zahrnují široké spektrum projevů od lehkých kožních reakcí charakterizovaných urtikárií, angioedémem, pruritem po plně rozvinutou anafylaxi. Pozdní reakce se rozvíjejí déle než za 1 hod. po podání léku a jsou reprezentovány nejčastěji makulopapulózními exantémy a pozdně vzniklou urtikárií / angioedémem. Jsou zprostředkovány buněčnými mechanismy (Typ IV). Dalšími jednotkami jsou lokalizované či generalizované lékové erupce FDE – *fixed drug eruptions* – anulární eflorescence, jednotlivé nebo vícečetné, které se rozvíjejí za 1–2 dny po zavedení léku. DIHS / DRESS – *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*. Jde o závažný stav zahrnující kromě kožních změn také generalizovanou lymfadenopatii, febrilie, systémovou eozinofilii a případně orgánové poškození. Je přítomna elevace zánětlivých parametrů. Stav může připomínat sepsi. AGEP – *akutní generalizovaná exantematózní pustulóza* je provázena generalizovaným svědivým erytémem s výsevem drobných pustul (1–5 mm) sterilního obsahu. Může být přítomna lymfadenopatie. K podezření na nejzávažnější jednotky *Stevens-Johnsonův syndrom* nebo *toxickou*

Tab. 1. Klinické a laboratorní známky závažné kožní nebo systémové reakce

<ul style="list-style-type: none"> ■ Rychlý rozvoj postižení více orgánových systémů (kůže, sliznice, respirační systém) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Pokles krevního tlaku 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Anafylaxe ■ Anafylaktický šok
<ul style="list-style-type: none"> ■ Inspirační stridor ■ Dysfonie ■ Sialorea 		<ul style="list-style-type: none"> ■ Laryngeální edém
<ul style="list-style-type: none"> ■ Bolestivá kůže ■ Netypické kožní léze ■ Slizniční eroze 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Kožní puchýře, buly ■ Nikolského příznak ■ Krevní obraz (leukopenie, trombocytopenie) ■ Renální funkce (vzestup ury, kreatininu) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Stevens-Johnsonův syndrom ■ Toxická epidermální nekrolýza
<ul style="list-style-type: none"> ■ Horečka nad 38,5 °C ■ Kožní postižení přes 50 % ■ Otok obličeje 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Lymfadenopatie ■ Krevní obraz (eozinofilie, atypické lymfocyty) ■ Jaterní testy (vzestup transamináz) ■ proteinurie 	<ul style="list-style-type: none"> ■ DRESS
<ul style="list-style-type: none"> ■ Purpura ■ Kožní nekrózy 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Krevní obraz (vyloučit trombocytopenii) ■ Renální funkce (proteinurie, vzestup ury, kreatininu) ■ Pokles složek komplementu 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Vaskulitida

Tab. 2. Indikace a kontraindikace provedení provokačního testu

Indikace	Kontraindikace absolutní
<ul style="list-style-type: none"> ■ Vyloučení lékové hypersenzitivity u pacientů s anamnézou nespecifických / necharakteristických obtíží ■ Nalezení bezpečné alternativy při potvrzené alergii ■ Vyloučení zkřížené reakce <i>penicilin / cefalosporiny</i> <i>alternativní NSAIDs</i> ■ Potvrzení diagnózy při suspektní anamnéze lékové alergie a negativitě předchozích vyšetření (<i>makulopapulózní exantémy při léčbě aminopeniciliny</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ DRESS ■ AGEP ■ Toxická epidermální nekrolýza TEN ■ Stevens-Johnsonův syndrom ■ Orgánové manifestace <i>cytopenie, hepatitida, nefritida</i> ■ Léky navozené autoimunitní choroby <i>SLE, pemphigus vulgaris, bulózní pemphigoid</i> ■ vaskulitida
	Kontraindikace relativní
	<ul style="list-style-type: none"> ■ Těžká anafylaxe

epidermální nekrolýzu by měla vést jakákoli přítomnost exantému s kožní deskvamací, tvorbou puchýřů nebo vředů. První známky lze nalézt v dutině ústní nebo perianálně. Stav pacienta je závažný, rozvíjejí se systémové příznaky – febrilie, schvácenost. SSLR – **Serum Sickness Like Response** (Typ III) k rozvoji příznaků dochází po 6–11 dnech léčby. Objevují se nejčastěji symptomy kožní – urtikariální eflorescence ve vaskulitických lokalizacích na bocích, extenzorových stranách končetin, které jsou spíše bolestivé než svědivé, a symptomy kloubní – artralgie, artritidy hlavně drobných kloubů, bolesti svalů. Je možné postižení serozních blan, případně ledvin.

Vyšetření pro suspekci z reakce lékové hypersenzitivity je indikováno jednak v případech, kdy je anamnéza reakce kompatibilní s reakcí lékové hypersenzitivity, lék je potřebný, nemá srovnatelně účinnou alternativu a poměr přínosu vyšetření k riziku je pro pacienta příznivý, a jednak v situaci, kdy má pacient anamnézu reakce lékové hypersenzitivity závažnějšího průběhu spojenou s užíváním více léků. Potom je nejlepším způsobem, jak pacienta chránit, určení příčinného léku. Naopak v situacích, kdy je lék dobře nahraditelný nebo zcela zbytečný, kdy není zřejmá kauzalita nebo jsou obtíže pacienta vysvětleny jinou diagnózou, vyšetření indikováno není.

Nejčastějšími léky, které jsou suspektní z vyvolání reakce lékové hypersenzitivity, jsou antibiotika. Následují nesteroidní protizánětlivé léky, lokální anestetika a léky používané při celkové anestezii. Těmto údajům odpovídá i spektrum paci-

entů vyšetřených na našem pracovišti. Antibiotika významně dominují.

Podrobné vyšetření spočívá v pečlivém rozboru anamnézy. Ta je zaměřena jednak na časovou souvislost mezi podáním suspektního léku a rozvojem reakce, jednak na posouzení závažnosti klinických projevů suspektních z reakce lékové hypersenzitivity. Přestože převážná většina reakcí je pozdních a izolovaně kožních s projevy makulózních nebo makulopapulózních exantémů, pátráme cíleně po varovných klinických nebo laboratorních známkách závažné kožní nebo systémové reakce.

Následuje provedení kožních testů, komplementárních laboratorních vyšetření a provokačního testu. Vyšetření pomocí kožních testů má vysokou senzitivitu i specifitu, pokud testujeme antibiotika, negativita kožních testů je významná v predikci tolerance. U jiných lékových skupin se senzitivita i prediktivní význam nižší. Laboratorní vyšetření jsou doplňková a mají význam především v situacích, kdy je kontraindikováno provedení provokačního testu. Při vyšetření reakcí časných využíváme stanovení specifických protilátek IgE a případně testu aktivace bazofilů. Při vyšetření reakcí pozdního typu test transformace lymfocytů se suspektním antibiotikem. Výsledky musí být vždy posuzovány komplexně v kontextu anamnézy a kožních testů. Izolované vyšetření specifických IgE je potenciálně rizikové pro velmi nízkou senzitivitu. Vyšetření protilátek ve třídě IgG a IgA nemá diagnostický význam. Nezastupitelný význam má provokační test lékem.