

# Trudności diagnostyczne niepożądanych reakcji na leki

## *Diagnostic difficulties in drug adverse reactions*

DOROTA JENEROWICZ, MAGDALENA CZARNECKA-OPERACZ

Katedra i Klinika Dermatologii oraz Ośrodek Diagnostyki Chorób Alergicznych Katedry i Kliniki Dermatologii Akademii Medycznej w Poznaniu, kierownik Kliniki prof. dr hab. Wojciech Silny

### **Abstract**

*In the paper authors present contemporary literature data regarding diagnostic procedures in drug hypersensitivity – a significant problem, being a matter of intense research for many years. Indications for use, the method and also scientific spectrum of skin tests, main in vitro investigations and provocation tests with culprit drugs have been described. Undoubtedly diagnostic difficulties result from enormous heterogeneity of clinical picture and etiopathogenesis of drug adverse reactions and they are also caused by individual procedures' imperfections. One of the controversies considers required time interval between adverse drug reaction and the diagnostic approach, which depends on the type of drug hypersensitivity and also the method used and ranges from 3 weeks to 20 years.*

**Key words:** maculo-papular exanthem, lymphocyte transformation test, beta-lactam antibiotics.

### **Streszczenie**

*W niniejszej pracy autorzy przedstawiają przegląd najnowszych doniesień literaturowych dotyczących diagnostyki nadwrażliwości na leki – problemu istotnego i od wielu już lat będącego przedmiotem intensywnej badań. Opisano zakres badań, sposób wykonania oraz wskazania do przeprowadzenia testów skórnych, najważniejszych badań in vitro oraz prób prowokacyjnych z preparatami leczniczymi. Niewątpliwie trudności diagnostyczne wynikają przede wszystkim z ogromnej różnorodności obrazu klinicznego i etiopatogenezy polekowych reakcji niepożądanych, a także związane są z niedoskonałością poszczególnych metod badawczych. Kontrowersyjnym zagadnieniem jest również wymagany przedział czasu pomiędzy wystąpieniem odczynu polekowego a przeprowadzeniem badań diagnostycznych, który uzależniony jest zarówno od typu reakcji niepożądanej, jak i od samej metody diagnostycznej i może wynosić od 3 tyg. nawet do 20 lat.*

**Słowa kluczowe:** osutka plamisto-grudkowa, test transformacji limfocytów, antybiotyki beta-laktamowe.

(*PDiA 2005; XXII, 5: 233–238*)

Niepożądane reakcje na leki (ADR – *adverse drug reactions*) stanowią od wielu lat istotny problem kliniczny ze względu na powodowaną przez nie chorobowość (2–3% hospitalizowanych chorych), śmiertelność (1,5 mln chorych rocznie wg danych amerykańskich) oraz znaczne wydatki z budżetu systemu opieki zdrowotnej [1–3].

Obok wielu zaangażowanych w reakcję narządów (wątroby, płuc, nerek czy układu nerwowego), istotnym z punktu widzenia ADR organem docelowym, bądź *sygnalowym* jest skóra.

Diagnostyka ADR często stanowi poważny problem, a wg danych literaturowych wiele przypadków ADR nie zostaje prawidłowo rozpoznanych, co dodatkowo utrud-

nia proces leczniczy oraz bywa przyczyną nierzadko groźnej w skutkach reekspozycji chorego na sprawczy lek [4].

Szczególne trudności diagnostyczne ADR wynikają z szeregu uwarunkowań etiopatogenetycznych, immunologicznych i technicznych. Polekowe odczyny skórne charakteryzują się niezwykle różnorodnością. Do najczęstszych skórnych manifestacji ADR zalicza się osutkę plamisto-grudkową (MPE – *maculopapular exanthem*) oraz pokrzywkę i obrzęk naczynioruchowy, nieco rzadziej natomiast występują przypadki osutki pęcherzowej, krostkowej i liszajopodobnej. ADR może również przyjmować kliniczny obraz kontaktowego zapalenia skóry i zapalenia naczyń. Najgroźniejsze postacie ADR obejmują: ze-

Adres do korespondencji: dr med. Dorota Jenerowicz, Katedra i Klinika Dermatologii, Akademia Medyczna, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań

spół Stevensa-Johnsona i zespół Lyella (toksyczną nekrolizę naskórka – TEN), a także DRESS (*drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*) [5–7]. Ponadto w pełni zasłużenie ADR określa się jako *wielkiego naśladowcę* innych schorzeń [8]. Reakcje nadwrażliwości na leki mogą przypominać infekcje wirusowe (zapalenie wątroby, osutki), choroby autoimmunologiczne (toczeń układowy, trombocytopenia), zaburzenia hematologiczne (agranulocytoza), choroby płuc, nerek, a nawet ostre choroby układu nerwowego (zespół Guillain-Barré) [9–13].

Wyjątkowa heterogenność ADR znacznie utrudnia wprowadzenie jednolitego systemu klasyfikacyjnego dla tego rodzaju reakcji. W latach 60. dwóch brytyjskich immunologów – Gell i Coombs [14] zaproponowało podział reakcji nadwrażliwości na 4 typy (tab. 1.), a od 1968 r. znalazł on zastosowanie także w odniesieniu do reakcji nadwrażliwości na leki. Oczywiście, od tego czasu poczyniono ogromne postępy w zrozumieniu i poznaniu immunologii ADR, jednakże powyższa klasyfikacja jest nadal aktualna. Przykłady ADR reprezentujące poszczególne typy reakcji nadwrażliwości wg podziału Gella i Coombsa wraz ze szczegółową charakterystyką reakcji typu IV podaną przez Pichlera [15] przedstawiono w tab. 1.

Niestety, niektóre odczyny polekowe ze względu na bardzo złożoną i nie do końca jeszcze wyjaśnioną etiopatogenezę, nie poddają się ogólnie przyjętej klasyfikacji wg Gella i Coombsa. Dotyczy to przede wszystkim ciężkich reakcji, takich jak zespół Lyella. Według ostat-

nich doniesień literaturowych [16, 17] istotną rolę w patomechanizmie TEN odgrywa klonalna ekspansja limfocytów cytotoksycznych (CD8<sup>+</sup>), które dysponują skutecznymi mechanizmami zabijania komórek poprzez indukcję w nich apoptozy, zależnej od uwalniania perforyny i granzymów oraz w następstwie interakcji cząsteczek nadrodziny TNF w błonie komórki efektorowej i cząsteczek nadrodziny TNFR w błonie komórki docelowej (przede wszystkim FasL, ale także tzw. domena śmierci TNF-R1).

Zarówno obserwacje kliniczne, jak i badania eksperymentalne dowodzą, że ADR może przebiegać z jednoczesnym lub następującym po sobie zaangażowaniem dwóch lub więcej mechanizmów etiopatogenetycznych [18]. Stwierdzono np., że doświadczalnie wywołane za pomocą 0,8% chlorku pikrylu kontaktowe zapalenie skóry u myszy przebiega typowo w postaci reakcji nadwrażliwości opóźnionej, ale poprzedzone jest wzrostem stężenia antygenowo-swoistych przeciwciał klasy IgE w surowicy krwi u badanych zwierząt [19]. Z kolei Romano i wsp. [20] opisują przypadek pacjentki, u której wystąpiły objawy nadwrażliwości na 2 różne antybiotyki beta-laktamowe: prawdopodobnie IgE-zależna natychmiastowa reakcja na cefalorydynę (pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, duszność) oraz – 2 lata później, reakcja o charakterze opóźnionym na ampicylinę (osutka płamisto-grudkowa). Istnieje także wiele innych doniesień o wywoływanych przez antybiotyki beta-laktamowe bar-

**Tab. 1. Przykłady odczynów polekowych reprezentujących poszczególne typy reakcji nadwrażliwości [14, 15]**

Typ reakcji nadwrażliwości	Patomechanizm reakcji [15, 38]	Reprezentatywne odczyny polekowe
<b>Typ I</b>	reakcja antygenu (alergenu) z przeciwciałami klasy IgE związanymi z receptorami powierzchniowymi (FcεR1) komórek tucznych i bazofilów	pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy, anafilaksja
<b>Typ II</b>	oddziaływanie przeciwciał klasy IgG i IgM z antygenami na powierzchni komórki, w efekcie czego z udziałem dopełniacza lub w procesie fagocytozy komórka jest niszczone	cytopenie zapalenie nerek
<b>Typ III</b>	kompleksy immunologiczne powstałe w wyniku reakcji przeciwciała i antygeny po aktywacji dopełniacza ulegają odkładaniu w obrębie tkanek, co prowadzi do ich uszkodzenia	choroba posurowicza zapalenie naczyń zapalenie kłębków nerkowych
<b>Typ IV (a–d)</b>	udział mechanizmów odpowiedzi immunologicznej o charakterze komórkowym	
<b>Typ IVa</b>	dominacja limfocytów Th1 aktywacja monocytów	wyprysk
<b>Typ IVb</b>	dominacja limfocytów Th2 aktywacja eozynofili	osutka płamisto-grudkowa osutka pęcherzowa
<b>Typ IVc</b>	dominacja limfocytów T cytotoksycznych (zawierających perforyny i granzym B)	osutka płamisto-grudkowa osutka pęcherzowa osutka krostkowa
<b>Typ IVd</b>	dominacja limfocytów T rekrutacja i aktywacja neutrofilów	osutka krostkowa

dzo różnorodnych odczynach polekowych, od anafilaksji poprzez anemię hemolityczną, chorobę posurowiczą czy kontaktowe zapalenie skóry [18]. Niewątpliwie kolejnym, ograniczającym proces diagnostyczny i prawidłowe rozpoznanie ADR czynnikiem jest fakt przyjmowania przez chorych dużej ilości różnych leków, co szczególnie często ma miejsce u ludzi starszych.

Pomimo dużej złożoności patomechanizmu ADR i wielu przedstawionych powyżej trudności w przebiegu procesu diagnostycznego, nauka dysponuje obecnie szeregiem metod badawczych i testów klinicznych ułatwiających prawidłowe rozpoznanie i leczenie różnych odczynów polekowych. Postępowanie w przypadku ADR obejmuje szczegółowy wywiad, testy *in vivo*, badania *in vitro* oraz próby prowokacyjne. Zebranie wywiadu od chorego prezentującego objawy ADR wymaga dużej dokładności, wręcz drobiazgowości, zwłaszcza jeżeli pacjent z powodu licznych schorzeń przyjmuje wiele różnych leków. Pomocny może być w tym przypadku gotowy i ujednolicony dla wszystkich chorych kwestionariusz – polską zmodyfikowaną wersję przykładowego kwestionariusza wg zaleceń *European Academy of Allergology and Clinical Immunology Interest Group on Drug Hypersensitivity* oraz *European Network of Drug Allergy* (ENDA) autorzy przedstawili w *Postęпах Dermatologii i Alergologii* w br. [4, 21].

Testy skórne są ważnym elementem diagnostyki ADR. Wykorzystywane są w tym celu skórne testy punktowe (SPT – *skin prick tests*), testy śródskórne (IDT – *intra-dermal tests*) oraz naskórkowe testy płatkowe (PT – *patch tests*), dodatkowo z modyfikacją w postaci fototestów (*photopatch tests*) [22]. Należy podkreślić, że w przypadku ADR wartość diagnostyczna testów skórnych nie została jak dotychczas w pełni zweryfikowana i nie ma obecnie jednolitych wytycznych w zakresie zarówno wymaganych stężeń testowanych substancji leczniczych, jak i koniecznego odstępu czasowego pomiędzy wystąpieniem odczynu polekowego a wykonaniem diagnostyki, natomiast poszczególne ośrodki naukowe opierają się w tym wypadku na własnych doświadczeniach.

SPT należą do łatwych i bezpiecznych procedur diagnostycznych, znajdujących zastosowanie przede wszystkim w przypadkach natychmiastowych reakcji polekowych, przebiegających z zaangażowaniem antygenowo swoistych przeciwciał klasy IgE [23]. SPT nakładane są na skórę wewnętrznej powierzchni przedramienia i wymagają nakłucia skóry za pomocą wystandaryzowanych lancetów (nożyków) z ostrzem o długości 1 mm. Odczyt wyników odbywa się po 20 min od momentu nałożenia testów, jednakże Brockow i wsp. [22] oraz Barbaud i wsp. [24] zalecają kolejny odczyt jedynie po 24 godz., bądź po 24 i 72 godz. celem wykluczenia odczynu właściwego dla fazy późnej reakcji nadwrażliwości typu

I w odniesieniu do testowanego preparatu. Wynik STP zapisywany jest jako średnica rumienia i bąbla pokrzywkowego (w milimetrach) oraz w skali 5-punktowej: od 0 do 4 plusów [24]. Roztwory kontrolne stanowią: roztwór histaminy w stężeniu 1:1 000 (kontrola dodatnia) oraz roztwór soli fizjologicznej jako kontrola ujemna. W każdym przypadku należy zwrócić uwagę na obecność ewentualnego odczynu charakterystycznego dla fazy późnej reakcji nadwrażliwości typu I w postaci nacieczonego rumienia i obrzęku [22, 24]. W przypadku SPT zaleca się stosowanie preparatu leczniczego w dostępnej komercyjnie formie, bez rozcieńczania, a w miarę możliwości należy wykonać SPT osobno z poszczególnymi składnikami preparatu [22, 24].

IDT wykonuje się po uzyskaniu ujemnego wyniku SPT z podejrzanym lekiem. W tym wypadku należy zastosować kolejne rozcieńczenia testowanego leku ( $10^{-4}$ ,  $10^{-3}$ ,  $10^{-2}$  i  $10^{-1}$ ) w 0,9% NaCl, które podaje się śródskórnie na wewnętrzną powierzchnię przedramienia w ilości od 0,02–0,05 ml, wywołując powstanie pierwotnego bąbla o średnicy ok. 3 mm [22, 24]. Kontrolę ujemną także i w tym przypadku stanowi sól fizjologiczna. Ważnym ograniczeniem w przypadku IDT jest konieczność zastosowania do testu albo tylko formy iniekcyjnej leku, bądź też jego czystego i sterylnego preparatu. Według większości autorów, IDT należy odczytywać po 30 min oraz 6 i 24 godz., dokonując oceny rumienia i bąbla. Ponadto Barbaud i wsp. [24] zalecają, aby w razie uzyskania ujemnego wyniku IDT skontaktować się z chorym po kolejnych 7 dniach celem oceny ewentualnego późnego odczynu, o ile takowy wystąpił. IDT charakteryzują się większą czułością w porównaniu z SPT, jednakże cechuje je większe ryzyko wystąpienia fałszywie dodatniego odczynu (z podrażnienia). Należy podkreślić, że wykonanie IDT wymaga hospitalizacji chorego oraz leczenia farmakologicznego w razie wystąpienia silnej reakcji, ze wstrząsem anafilaktycznym włącznie. IDT są przeciwwskazane u chorych, u których w wywiadzie wystąpiły: zespół Stevensa-Johnsona, TEN, a także leukocytoklastyczne zapalenie naczyń, potwierdzone w badaniu histopatologicznym [22, 24].

Zarówno czułość, jak i wartość predykcyjna SPT oraz IDT są różnie oceniane przez badaczy, w zależności od analizowanej grupy leków – jako doskonałe w przypadku penicylin, *myorelaxantia* i enzymów; zadowalające dla hormonów, protaminy, opiatów; natomiast jako słabe lub niezwyfikowane w przypadku miejscowych leków znieczulających, paracetamolu, chinolonów czy jodowych środków kontrastu [22].

PT stanowią wystandaryzowaną próbę wywołania miejscowego odczynu skóry w wyniku reakcji pomiędzy badanym alergenem a limfocytami swoście uczulonymi na ten alergen, zatem badanie to opiera się na typie IV reakcji immunologicznej wg podziału Gella i Coombsa

[23]. PT mogą być wykonane z użyciem każdego dostępnego komercyjnie leku, a ze względu na rzadkość powikłań, PT zwykle nakłada się w warunkach ambulatoryjnych. Badane alergeny nanosi się na krążki bibułowe albo specjalnie do tego celu przygotowane plastry i umocowuje zwykle na skórze pleców, w okolicy międzyłopatkowej i nadłopatkowej [23]. W przypadku ADR PT mogą wykazywać większą wartość, jeśli są aplikowane w miejscu uprzedniego wystąpienia odczynu polekowego. Według doniesień Alanko i wsp. [25] pozytywny wynik PT u chorych z rumieniem trwałym w wywiadzie można uzyskać jedynie po nałożeniu PT na okolicę przebarwienia pozostającego po ustąpieniu zmiany skórnej, natomiast wynik PT wykonanych na zmienionej skórze pleców jest zawsze ujemny.

Duży problem w przypadku PT wykonywanych z lekami może stanowić dobranie odpowiedniego podłoża i zaróbki przygotowywanego preparatu leczniczego, ponieważ nie istnieją ujednoczone i zharmonizowane wytyczne w tym zakresie. Według zaleceń ekspertów należących do grupy roboczej *European Society of Contact Dermatitis* [24], aby uniknąć fałszywie ujemnych wyników, komercyjnie dostępne leki powinny być umieszczone w 30% stężeniu w wazelinie, wodzie lub alkoholu, w zależności od właściwości chemicznych danego preparatu. Jeśli dostępna jest czysta forma leku, stężenie może być niższe, tzn. 10%, natomiast wyszczególniono kilka leków (acyklowir, karbamazepina, pseudoefedryna) [26], które powinny być testowane w stężeniu niższym niż 10% (nawet od 1%), ze względu na możliwe zagrożenie nawrotem objawów ADR podczas przeprowadzania diagnostyki. Analiza danych literaturowych wskazuje, że te same preparaty lecznicze przez różnych autorów są testowane w ramach PT w rozmaitych stężeniach, a najczęściej stosowanym podłożem jest wazelina [27, 28]. Zasadne jest ponadto przygotowanie tego samego preparatu leczniczego w różnych zaróbkach, ponieważ, jak donoszą niektórzy badacze, uzyskali oni fałszywie ujemny wynik PT z antybiotykami beta-laktamowymi w roztworze wodnym, natomiast PT z tymi samymi lekami w wazelinie białej dały wynik pozytywny [24, 26]. Poza wymienionymi zaróbkami (woda, alkohol, wazelina) nie stosuje się innych podłoży i nie ma też zbyt wielu doniesień literaturowych dotyczących wykorzystania innych substancji w tym celu. Odczytu PT dokonuje się po ich zdjęciu, po 48 godz. a następnie po 72 godz. Według większości autorów, w przypadku diagnostyki ADR konieczny jest odczyt także po 96 godz. i po 7 dniach [22, 24, 26]. Ponadto Barbaud i wsp. [24] zwracają uwagę na niektóre leki (przede wszystkim antybiotyki beta-laktamowe, ale także neomycynę, gentamycynę, bacytracynę i diklofenak), które mogą wywoływać nasiloni odczyn w PT już po 20 min.

W ramach diagnostyki ADR *in vitro* dysponujemy obecnie wieloma metodami, niestety, można je wykorzystać tylko w odniesieniu do ograniczonej grupy leków, a ponadto wiarygodność niektórych testów diagnostycznych została przez różnych badaczy zakwestionowana. Pomiar antygenowo swoistych przeciwciał klasy IgE w surowicy krwi wykonuje się przede wszystkim dla antybiotyków beta-laktamowych, a także dla niektórych hormonów, chymopapainy, protaminy, *myorelaxantia* i toksyny tężca [28]. Przewaga tego typu diagnostyki nad testami skórnymi wyraża się przede wszystkim dużym bezpieczeństwem, co jest istotne dla chorych wysokiego ryzyka, którzy zagrożeni są ponownym wystąpieniem ciężkiego odczynu polekowego, szczególnie anafilaksji. Pomiar surowiczego stężenia przeciwciał klasy IgE jest także korzystny u osób cierpiących na różne schorzenia skóry, a ponadto nierzadko weryfikuje wynik testów skórných. Jest natomiast zdecydowanie badaniem bardziej kosztownym. Do pomiaru stężenia antygenowo swoistych przeciwciał klasy IgE w surowicy skierowanych przeciwko lekom wykorzystuje się różne testy immunologiczne: ELISA, RIA oraz FEIA. Wadą RIA jest konieczność zastosowania reagentów izotopowych, co wymaga odpowiednio wyposażonego stanowiska pracy, natomiast powszechnie dostępną i wykorzystywaną przez wiele laboratoriów metodą jest FEIA [29]. Poza pomiarem surowiczego stężenia przeciwciał klasy IgE, swoistych dla określonego leku, możliwe jest także oznaczenie stężenia przeciwciał klasy IgM lub IgG, jednakże ma to sens jedynie w przypadku polekowej cytopenii albo alergii na dekstrany [29].

Rola limfocytów T w etiopatogenezie odczynów polekowych już od wielu lat jest przedmiotem intensywnych badań na całym świecie. Leki, będąc niewielkimi związkami chemicznymi, mogą stymulować limfocyty T, a ponadto zgodnie z doniesieniami Gerbera i Pichlera [8, 30] możliwa jest bezpośrednia interakcja cząsteczki leku z receptorami limfocytów (tzw. *p-i concept – pharmacological interaction*). Zjawisko to wykorzystuje się w warunkach *in vitro* podczas testu transformacji limfocytów (LTT – *lymphocyte transformation test*), w którym ocenie poddaje się efekt proliferacji limfocytów wyrażony współczynnikiem stymulacji pod wpływem badanego leku, który w tym wypadku powinien być użyty w czystej formie, a nie w postaci komercyjnie dostępnej [31]. LTT okazał się skutecznym elementem diagnostyki przede wszystkim w przypadkach uogólnionej osutki polekowej (plamisto-grudkowej, pęcherzowej, krostkowej) [32, 33] oraz DRESS [34, 35], natomiast w literaturze można znaleźć tylko pojedyncze doniesienia o przydatności LTT w TEN [36], zapaleniu naczyń czy rumieniu trwałym [31]. LTT można przeprowadzić z zastosowaniem wielu grup leków, np. antybiotyków (beta-laktamowych, makrolidów, tetra-

cykliny), leków przeciwpadaczkowych, inhibitorów konwertazy, leków przeciwgruźliczych, diuretyków, witamin, jodowych środków kontrastu, pochodnych morfiny (peptydyna, kodeina), czy miejscowych środków znieczulających (lidokaina, mepiwakaina) [31]. Jest to niewątpliwie dużą zaletą LTT, jak również to, że jako badanie diagnostyczne w warunkach *in vitro* LTT jest bezpieczny dla chorego, a ponadto daje pozytywne wyniki w ADR o różnym patomechanizmie i jeśli jest prawidłowo przeprowadzony, wykazuje większą czułość niż inne badania. Należy jednak pamiętać, że przeprowadzenie LTT wymaga bardzo dużego doświadczenia w zakresie laboratoryjnych technik komórkowych, ogromnej wiedzy dotyczącej farmakologii i immunologii ADR, a także związane jest z wykorzystaniem drogiego specjalistycznego sprzętu badawczego [31].

Kontrowersyjnym problemem, będącym od dłuższego czasu przedmiotem dyskusji i badań, jest zastosowanie w diagnostyce odczynów polekowych testów prowokacyjnych (DPT – *drug provocation test*). Ze względu na ogromną liczbę różnych leków mogących być potencjalną przyczyną także bardzo różnorodnych pod względem patomechanizmu, przebiegu i skutków klinicznych ADR, stworzenie osobnych wytycznych dotyczących DPT dla każdej grupy leków jest praktycznie niemożliwe. Według ogólnych zaleceń grupy zainteresowań ADR, działającej w ramach *European Academy of Allergology and Clinical Immunology* [37], DPT powinien zostać przeprowadzony z następujących wskazań: zapewnienie choremu bezpiecznych pod względem farmakologicznym i/lub strukturalnym leków przy udowodnionej nadwrażliwości (np. wybór antybiotyku u pacjenta uczulonego na beta-laktamy), wykluczenie reaktywności krzyżowej leków z pokrewnych grup (np. ocena bezpieczeństwa cefalosporyny u chorego z nadwrażliwością na antybiotyki beta-laktamowe), potwierdzenie rozpoznania uczulenia na określony lek w sytuacji ujemnych lub wątpliwych testów diagnostycznych albo przy ich braku dla tego preparatu oraz wykluczenie nadwrażliwości na leki przy wątpliwym wywiadzie i u chorych prezentujących niespecyficzne dolegliwości (np. objawy pochodzenia wagalnego podczas stosowania środków znieczulających miejscowo). Sposób administracji leku w przypadku DPT obejmuje drogę doustną, pozajelitową (*i.v.*, *i.m.*, *s.c.*), do nosową, dooskrzelową, dospójówkową oraz miejscowo na skórę, aczkolwiek podejrzany lek powinien w zasadzie być podany w ten sam sposób, jak przy wystąpieniu ADR [37]. Najbardziej preferowaną drogą podania leku podczas DPT jest jednak droga doustna, ze względu na relatywnie powolną absorpcję preparatu i możliwość wczesnego wdrożenia postępowania leczniczego w razie wystąpienia niepożądanego reakcji. Należy pamiętać, że DPT jest przeciwwskazany u chorych, którzy przeby-

li uogólnioną pęcherzową osutką polekową, zapalenie naczyń, wstrząs anafilaktyczny, polekowe schorzenia autoimmunologiczne (toczeń układowy, pęcherzycę zwykłą, pemfigoid pęcherzowy), ADR z zaangażowaniem określonych narządów wewnętrznych (wątroby, nerek, płuc) i w cytopenii [37]. W przypadku chorych z TEN, AGEP (*acute generalized exanthematous pustulosis*) i zespołem Stevensa-Johnsona w wywiadzie możliwe jest wykonanie PT, pod warunkiem przestrzegania wytycznych opisanych wcześniej [26], natomiast testowany lek w ramach DPT nie może być podany drogą doustną [37]. Zgodnie z oczekiwaniami badaczy [37], przeprowadzenie DPT powinno służyć weryfikacji wątpliwych wyników testów skórnych oraz badań *in vitro* u chorego, u którego w wywiadzie wystąpił odczyn polekowy. Niestety, nawet ujemny DPT całkowicie nie gwarantuje tolerancji podejrzanego leku przy ponownej ekspozycji, a dodatkowo, zważywszy na ryzyko towarzyszące tej metodzie diagnostycznej, większość badaczy zwraca uwagę na potrzebę dalszych badań i poszukiwania nowych sposobów diagnostyki odczynów polekowych oraz ciągłego udoskonalania już wprowadzonych metod celem zredukowania liczby przypadków ADR, gdzie DPT jest koniecznością.

Wymagany odstęp czasowy pomiędzy wystąpieniem odczynu polekowego a przeprowadzeniem badań diagnostycznych jest od dawna przedmiotem debaty. Niewątpliwie testy skórne powinny być wykonywane dopiero po wycofaniu się objawów ADR, a także po oczyszczeniu krwiobiegu z obecności sprawczego leku czy leków przeciwhistaminowych. Nie wiadomo jednak, jak długo można wykazać reaktywność w stosunku do leku odpowiedzialnego za wywołanie ADR. Brockow i wsp. [22] zalecają przeprowadzenie diagnostyki w okresie od 3 tyg. do 3 mies. od wystąpienia ADR, z kolei wg Barbauda i wsp. [24, 26] testy skórne powinny być wykonane od 6 tyg. do 6 mies. po całkowitym wyzdrowieniu chorego, ale przynajmniej miesiąc od zakończenia terapii glikokortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi. W przypadku diagnostyki *in vitro* wspomniany przedział czasu może być dłuższy. Pichler i wsp. [37] uzyskali pozytywny wynik LTT nawet po 10–20 latach od wystąpienia odczynu polekowego wywołanego przez antybiotyk beta-laktamowy lub karbamazepinę. Autorzy podkreślają jednak, że u niektórych chorych można zaobserwować utratę reaktywności w ciągu 3–4 lat i dlatego zasadne jest wykonanie LTT do 2–3 lat od wystąpienia ADR. Ponadto w przypadku ostrych reakcji polekowych można podejrzewać, że stopień aktywacji limfocytów T osiąga znaczne wartości i w związku z tym zalecane jest przeprowadzenie LTT dopiero w okresie remisji, tzn. w ciągu 4–8 tyg. po wystąpieniu odczynu polekowego [37].

Stale prowadzone badania naukowe dowodzą, że wywołane przez leki reakcje nadwrażliwości charakteryzuje znaczna różnorodność patomechanizmu, a w miarę upływu lat przybiera nowych, interesujących informacji i hipotez dotyczących tego problemu. Niezmiennie także istnieje potrzeba dalszego poszerzania wiedzy na ten temat, zwłaszcza w zakresie roli różnorodnych czynników ryzyka w ADR i oceny wpływu uwarunkowań genetycznych na predyspozycję niektórych pacjentów do wystąpienia nadwrażliwości na leki. Do ważnych zadań należy również ciągłe udoskonalanie i rozszerzanie zakresu badawczego testów skórnych i metod diagnostycznych *in vitro*, szczególnie pod względem ich czułości i swoistości, a także liczby testowanych leków.

### Piśmiennictwo

1. Moore N: Frequency and cost of serious adverse drug reactions in department of general medicine. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45: 301-8.
2. Imbs JL, Pouyanne P, Haramburu F, et al.: Iatrogenic medication: estimation of its prevalence in French public hospitals. *Therapie* 1999; 54: 21-7.
3. Griffin GP: The evolution of human medicines control from a national to an international perspective. *Ad Drug React Toxicol Rev* 1998; 17: 19-50.
4. Demoly P, Kropf R, Bircher A, et al.: Drug hypersensitivity questionnaire. *Allergy* 1999; 54: 999-1003.
5. Czarnecka-Operacz M, Silny P: Osutki polekowe. *Alergia Astma Immunol* 2000; 5: 165-74.
6. Grubska-Suchanek E: Dermatozy polekowe. *Pol Merk Lek* 2003; 84: 598-601.
7. Woźniacka A, Sysa-Jędrzejowska A: Zmiany skórne spowodowane lekami. *Przegląd Dermatologiczny* 2005; 2: 99-111.
8. Pichler WJ: Predictive drug allergy testing: an alternative viewpoint. *Toxicology* 2001; 158: 31-41.
9. DeSwarte RD: Drug allergy. In: Pattersomn R, Grammer LC, Greenberger PA, et al.: *Allergic diseases*. JB Lippincott, Philadelphia 1993: 395-552.
10. Maria VA, Victorino RM: Diagnostic value of specific T cell reactivity to drugs in 95 cases of drug induced liver injury. *Gut* 1997; 41: 534-40.
11. Marik P: Anticonvulsant hypersensitivity syndrome occurring as sepsis with multiorgan dysfunction. *Pharmacotherapy* 1999; 19: 346-8.
12. Mesec A, Rot U, Perkovic T, et al.: Carbamazepine hypersensitivity syndrome presenting as vasculitis of the CNS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 249-50.
13. Pichler WJ, Schnyder B, Zanni MP: Case 26-1996: hypersensitivity to carbamazepine. *N Engl J Med* 1997; 336: 377.
14. Gell PGH, Coombs RRA: *Clinical aspects of immunology*. Oxford, Blackwell 1963: 200-50.
15. Pichler WJ: Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med* 2003; 139: 683-93.
16. Chave TA, Mortimer MJ, Sladden AP, et al.: Toxic epidermal necrolysis current evidence, practical management and future directions. *Br J Dermatol* 2005; 153: 241.
17. Roujeau JC: Clinical heterogeneity of drug hypersensitivity. *Toxicology* 2005; 209: 123-9.
18. Descotes J, Choquet-Kastylewsky G: Gell and Coombs's classification: is it still valid? *Toxicology* 2001; 158: 43-9.
19. Jung JY, Saegusa J, Nakayama H, et al.: Comparative study on picryl chloride (PCL) – induced contact dermatitis in female IQI/Jic and BALB/c mice. *Exp Anim* 2004; 53: 89-96.
20. Romano A, Torres J, Mayorga C, et al.: Allergy to two drugs in a patient. *Allergy* 2001; 56: 786-7.
21. Jenerowicz D, Czarnecka-Operacz M, Silny W: Diagnostyka niepożądanych reakcji polekowych – modyfikacja kwestionariusza EAACI Interest Group on Drug Hypersensitivity i European Network of Drug Allergy (ENDA). *Post Dermatol Alergol* 2005; 22: 112-8.
22. 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.
23. Kruszewski J, Silny W, Mazurek H, i wsp.: Testy skórne. W: *Standardy w alergologii. Część I. The UCB Institute of Allergy*. Belgium, 2003: 9-29.
24. Barbaud A, Goncalo M, Bruynzeel D, et al.: Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis* 2001; 45: 321-8.
25. Alanko K: Patch testing in cutaneous reactions cause by carbamazepine. *Contact Dermatitis* 1993; 29: 254-7.
26. Barbaud A: Drug patch testing in systemic cutaneous drug allergy. *Toxicology* 2005; 209: 209-16.
27. DeGroot AC: *Patch testing test concentrations and vehicles for 3700 chemicals*. Amsterdam, New York, Oxford, Elsevier 1994.
28. Romano A, Quarantino D, DiFonso M, et al.: A diagnostic protocol for evaluating nonimmediate reactions to aminopenicillins. *J Allergy and Clin Immunol* 1999; 103: 1186-90.
29. Demoly P, Bousquet J: Drug allergy diagnosis work up. *Allergy* 2002; 57: 37-40.
30. Gerber BO, Pichler WJ: Cellular mechanisms of T cell mediated drug hypersensitivity. *Curr Op Immunol* 2004; 16: 732-7.
31. Pichler WJ, Tilch J: The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2004; 59: 809-20.
32. Hertl M, Geisel J, Boecker C, et al.: Selective generation of CD8<sup>+</sup> T-cell clones from the peripheral blood of patients with cutaneous reactions to beta-lactam antibiotics. *Br J Dermatol* 1993; 128: 619-26.
33. Britschgi M, Steiner U, Schmid S, et al.: T-cell involvement in drug-induced acute generalized exanthematous pustulosis. *J Clin Invest* 2001; 111: 1433-41.
34. Mauri-Hellweg D, Bettens F, Mauri D, et al.: Activation of drug-specific CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T-cells in individual allergic to sulfonamides, phenytoin and carbamazepine. *J Immunol* 1995; 155: 462-72.
35. Naisbitt DJ, Britschgi M, Wong G, et al.: Hypersensitivity reactions to carbamazepine: characterization of the specificity, phenotype and cytokine profile of drug-specific T-cell clones. *Mol Pharmacol* 2003; 63: 732-41.
36. Roujeau JC, Albengres E, Morits S, et al.: Lymphocyte transformation test in drug induced toxic epidermal necrolysis. *Int Arch Allergy Appl Immunology* 1985; 78: 22-4.
37. Aberer W, Bircher A, Romano A, et al.: Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003; 58: 854-63.
38. Lasek W: *Nadwrażliwość typu I*. W: Gołąb J, Jakóbsiak M, Lasek W. *Immunologia*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2002, 372-406.