

Alergija na zdravila

UDK 615.099.06:616-056.3

IZVLEČEK. Zaradi čedalje večjega števila ljudi, ki so alergični na zdravila, nastajajo novi problemi v diagnostiki in zdravljenju. Opisan je pomen in nevarnost skupinskih ali križnih reakcij na različna zdravila in nekatere kemikalije. Pomemben je časovni razvoj preobčutljivosti, kjer ločimo inkubacijski in reakcijski čas. Sledi opis kliničnih slik najpogostejših alergijskih reakcij na zdravila. Omenjeni so tudi dodatki, topila in onesnaževalci zdravil, ki lahko sprožijo preobčutljivost. Sledijo diagnostični testi in praktična navodila. Nastanku preobčutljivosti se izognemo tudi s preprečevanjem polipragmazije, torej s ciljanim zdravljenjem.

ALLERGIC REACTIONS TO DRUGS. The increasing number of people developing adverse allergic reactions to drugs accounts for a number of new problems related to diagnosis and treatment. The role and hazards of adverse drug-drug interaction induced by various drugs and chemicals are presented. The author stresses the time the hypersensitivity reaction takes to occur, including both, the incubation and the reaction time. The clinical features of the commonest types of allergic reactions to drugs are described. Next, the additives, the solvents and the polluting drug constituents, likely to induce hypersensitivity, are enumerated. Follows the description of diagnostic tests and practical instructions. To prevent the drug-induced hypersensitivity we should avoid polypharmacy and institute curative medication.

V zadnjih desetih letih alergologi zaradi porasta števila ljudi, ki so alergični na zdravila vse bolj intenzivno preučujejo alergijske reakcije na razna zdravila. Porast alergije na zdravila je posledica vedno bolj obsežnega predpisovanja sintetičnih zdravil, predvsem antibiotikov (Černelč, 1971) in naraščajoče kemizacije v vsakdanjem življenju z nevarnostjo neopaznega razvoja preobčutljivosti (Jäger, 1976).

Med zdravili, ki so najpogostejši vzrok alergijske reakcije, je na prvem mestu penicilin in njegove polysintetske izpeljanke. Sledijo aspirin in druga zdravila, ki vsebujejo acetyl-salicylic acid, nato hidantoinski pripravki, ki jih uporabljamo za zdravljenje božjasti, sulfonamidi, aminopirin, fenotiazinski pripravki, s katerimi zdravimo psihične motnje itd. Incidenca je 4,8 odstotka med celotno populacijo in kar 6,5 odstotkov pri otrocih do 15 let (Whyte, Greenan, 1977).

Pogostnost alergijskih reakcij za posamezno zdravilo izraža **preobčutljivostni indeks**. Ta nam pove, v kolikih odstotkih obstaja možnost alergijske reakcije na neko zdravilo. Zanimivo je pri tem vedeti, da je pokazatelj preobčutljivosti različen glede na način in mesto uporabe zdravila. Največjo nevarnost za razvoj pre-

občutljivosti pomeni lokalna uporaba mazil, pudrov in tekočin, ki jih nanašamo ali vtiramo na kožo oziroma vanjo in v sluznice ali pa zdravilo vzdihavamo.

Posebno pogosto pride do razvoja preobčutljivostne reakcije pri uporabi antibiotikov na vneti koži ali poškodovani sluznici.

Strokovnjaki predlagajo, da naj se lokalno uporabljajo le tisti antibiotiki, ki jih ne dajemo sistemsko. Tako bi preprečili poznejše hude alergijske reakcije, npr. pri intravenski uporabi (Jäger, 1976). Redkeje nastanejo alergijske reakcije po zdravljenju s tabletami, kapsulami in sirupi.

Zdravila povzročajo še druge oblike stranskih učinkov, med katerimi so najvažnejši toksični. Do zastrupitve z zdravilom pride običajno zaradi prekoračene doze ali ker je človek bolj občutljiv za običajno dozo. Takrat govorimo o **zmanjšani toleranci ali o idiosinkraziji na zdravila**. To opazimo pri bolnikih z boleznimi jeter, pri dojenčkih in v pozni starosti. Vzrok temu pojavu je pomanjkanje encimov za razgradnjo zdravil v jetrih.

Za razliko od teh pojavov so alergijski neodvisni od višine doze in od farmakološkega učinka zdravila. Kljub temu pa so opazili, da se pogosteje razvije preobčutljivostna reakcija pri zdravljenju z visokimi dozami. Če preobčutljivost že obstaja, zadoščajo že zelo nizke doze za sprožitev alergijske reakcije.

Čeprav je pri nekaterih boleznih mogoče intermitirajoče zdravljenje, kar pomeni, da dobi bolnik zdravilo vsak drugi dan ali dvakrat tedensko, so ugotovili, da ta način močnejše senzibilizira. Podoben učinek ima zdravljenje z depo pripravki. Omenjena načina zdravljenja sta za bolnike s kroničnimi boleznimi (revmatizem, tuberkuloza itd.) ugodnejša in manj obremenjujoča, vendar skrivata nevarnost razvoja preobčutljivosti.

Za **alergijsko reakcijo na zdravila** obstajajo tri značilnosti.

— Zdravilo lahko povzroči najrazličnejše znake in obratno — enake znake lahko povzročijo različna zdravila.

— Druga značilnost je, da organizem zdravilo spočetka prenaša brez reakcije. Najkrajša doba za razvoj preobčutljivosti je šest do sedem dni.

— Tretja značilnost je ta, da potem, ko je proces senzibilizacije končan, zadošča alergen že v sledovih za sprožitev alergijske reakcije.

Alergeni, ki najčeseje povzročajo preobčutljivostne reakcije, so beljakovine. Zdravila v glavnem niso beljakovinske narave, razen izjeme, npr. hormoni, serumi, plazma in vaccine. Zato prištevamo zdravila med haptene ali polalrgene. Da bi postali ti hapteni polnovredni alergeni, se morajo končno vezati na telesne beljakovine. Pred to kemično vezavo se mora zdravilo pretvoriti v organizmu s pomočjo **biotransformacije** v takšno spojino, ki se bo sposobna vezati na telesno beljakovino. Stopnje biotransformacije so danes le delno znane, govorimo pa o reakcijsko zelo sposobnih presnovkih. Za nastanek preobčutljivosti je potrebno, da se večje število haptenov veže na enako beljakovinsko molekulo, tako nastanejo polivalentni alergeni. Senzibilizacija ali razvoj preobčutljivosti telesa sestoji iz nastanka protiteles ali pa senzibiliziranih limfocitov.

Alergijska reakcija je specifično usmerjena lahko na celotno zdravilo ali pa na del molekule zdravila. To dejstvo je pomembno za razumevanje **skupinskih ali križnih reakcij** na zdravila. Če imajo različna zdravila npr. aminoskupino v para položaju in so protitelesa usmerjena proti takoiimenovanim para skupinam,

dobimo alergijsko reakcijo na različna zdravila (npr. sulfonamide, prokain, kloramfenikol itd.) in na nekatere industrijske proizvode (npr. barve za živila in tekstil, fotografski razvijalec, kozmetiko itd.). Nevarnost razvoja skupinske preobčutljivosti je v razvoju življenjsko nevarnih alergijskih reakcij pri prvi uporabi zdravila, če je bil bolnik že prej alergičen na neko drugo zdravilo ali npr. na barvilo za živila z aminoskupino v para položaju v benzolovem obroču.

Tudi genetska nagnjenost obstaja. Bolniki, ki so že prej boleli za neko alergijsko boleznijo, npr. bronhialno astmo, alergijskim nahodom, atopijskim dermatitisom, so tudi glede alergije na zdravila bolj ogroženi. Na splošno je pri alergikih incidenca alergijskih reakcij na zdravila osemkrat večja kot pri zdravih (Berkowitz, 1953).

Od vseh zdravil, ki povzročajo alergijske reakcije je najpogostejši **penicilin**, in sicer v 30 odstotkih in več. Včasih so opazili že po prvi uporabi penicilina alergijsko reakcijo, kar pomeni prikrit razvoj preobčutljivosti s sledovi penicilina v mlečnih izdelkih ali zaradi križnih reakcij s kožnimi plesnimi (npr. trichophyton), ki so sposobne izdelati majhne količine penicilina.

Pomemben je tudi **časovni potek alergijske reakcije** na zdravila. Ločimo **inkubacijski in reakcijski čas**. **Inkubacijski čas** je interval med prvim stikom z alergenom do alergijske reakcije. **Reakcijski čas** pa je interval med ponovnim stikom z alergenom in začetkom kliničnih znakov. Razlikujemo **akutno alergijsko reakcijo** z reakcijskim časom od 0 do 60 minut, **subakutno reakcijo** z reakcijskim časom od 1 do 24 ur in **pozno alergijsko reakcijo** s časom en dan do več tednov.

Najtežja splošna alergijska reakcija je **anafilaktični šok**. Incidenca je na srečo nizka, 0,6 promila (Boston Drug Study, 1973).

Vodilni klinični znak je **akutna odpoved krvnega obtoka**. Krvni tlak se močno zniža, bolnik se obilno poti, pulz je pospešen; bolnik je na začetku nemiren, srbijo ga dlani in stopala, kasneje izgubi zavest. Bolnik ima pogosto krče v trebuhu z bruhanjem in krvavo drisko, koprivnico in astmatični napad. Lahko nastopi smrt zaradi odpovedi krvnega obtoka ali zaradi zadušitve, ker pride do oteklina glasilk. Reakcijski čas je zelo kratek, običajno nekaj minut. Povzročitelji so v prvi vrsti polnovredni alergeni, torej zdravila beljakovinske narave, npr. serum, vaccine, hormoni. Od haptenov je najpogostejši povzročitelj penicilin, sledijo cefalosporini, sulfonamidi, lokalni anestetiki, rentgenska kontrastna sredstva, ki vsebujejo jod, vitamin B₁ in B₁₂, salicilati itd.

Spremembe se najpogosteje pokažejo na koži. Pri penicilinu je najpogostejša **koprivnica**, pri ampicilinu pegasto buličast izpuščaj, sicer pa so kožne spremembe tako različne, da po obliki ne moremo postaviti diagnoze. Večkrat so podobne nalezljivim izpuščajnim boleznim. Pri nas najbolj pogosto uporabljeni antibiotik ampicilin povzroči izpuščaj v 20 odstotkih. Vendar pa alergijskega vzroka ne moremo vedno dokazati. Razen tega pridejo v poštev kot vzrok alergijske reakcije še razni dodatki, ki zdravilom in hrani izboljšajo okus in jih obarvajo (npr. tartrazin), topila, emulgatorji in tudi onesnaževalci, ki so lahko beljakovinske narave ali pa ne in nastanejo npr. pri delni sintezi zdravil.

Koprivnica je pogosto povezana z **angiedemom**, pri katerem gre za oteklino podkožnega tkiva in sluznice, ki lahko nastane kjerkoli po telesu. Če zajame oteklina glasilke, je lahko življenjsko nevarna.

Zdravila lahko povzročijo tudi **astmatični napad**. Govorimo o **aspirinski astmi**, ki jo povzročajo vsem znano zdravilo za znižanje povišane temperature in ublažitev bolečin. Alergija na aspirin se lahko pokaže tudi v obliki triasa, ki ga sestavljajo nosni polipi, koprivnica in bronhialna astma. Posebno pri že ugotovljenih alergikih moramo biti previdni z aspirinom. Tudi drugi znani pripravki za zdravljenje revmatizma, kot indocid, brufen in ponstan so lahko vzrok astmatičnih napadov.

Poznamo tudi alergijske reakcije, ki jih imenujemo **citotoksične**. Sem prištevamo tudi imunsko hemolitično anemijo, trombocitopenijo in granulocitopenijo. Zaradi reakcije med zdravilom, ki je sprijeto na površini rdeče ali bele krvničke ali krvne ploščice in protitelesom, pride do propadanja krvnih celic. Zdravila, ki povzročajo te bolezni, so: penicilin, cefalotin, fenacetin, aspirin, sulfonamidi, aminopirin, zdravila proti božjastnim napadom, kloramfenikol, meprobamat itd.

Naslednji tip alergijskih reakcij na zdravila so **reakcije z imunskimi kompleksii**. Gre za sistemsko reakcijo, torej zajame celo telo in temelji na kompleksih, sestavljenih iz alergena — zdravila, protitelesa in komplementa. Okvare nastanejo na različnih organih, najbolj pa na ožilju in žilnih klopčičih ledvic. Klinično najdemo znake serumske bolezni kot vročino, koprivnico, povečane in boleče bezgavke, boleče in otečene sklepe, srbenje, rdečico in druge. Za serumsko bolezen je značilno, da lahko oboli vsak, ki dobi večjo količino tujega seruma. Riziko je torej odvisen od doze. Reakcijski čas je pri tujih serumih sedem do dvanajst dni, pri sindromu serumske bolezni pa je nekaj ur do šest dni. **Sindrom serumske bolezni** je serumski bolezen podoben skupek znakov, ki pa jih ne povzročijo tuji, npr. konjski serumi, ampak zdravila, kot penicilin, sulfonamidi, kontrastno sredstvo za prikaz žolčnika itd.

Antitelesa, ki nastopajo pri tem tipu, so **precipitini** in nekoliko manj tudi **reagini**.

Četrty tip alergijskih reakcij je tip, ki ga posredujejo **senzibilizirane celice — limfociti**. Sem sodi **alergijski kontaktni dermatitis** ali **vnetje kože**. Eden izmed kontaktnih senzibilizatorjev je tudi etilendiamin, ki je osnova skupine zdravil proti alergijski reakciji — antihistaminikov, ki pa lahko tudi sami povzročijo alergijsko reakcijo. Etilendiamin je pomemben zaradi križne reakcije z aminofilinom, znanim zdravilom za zdravljenje astmatičnih napadov. Lokalna senzibilizacija na etilendiamin lahko povzroči sistemsko alergijsko reakcijo po oralni ali intravenski uporabi aminofilina.

Pri alergijskih reakcijah na zdravila moramo omeniti tudi **hormone**, ki jih morajo bolniki redno prejemati, npr. pri sladkorni bolezni, pri hipotireozii zaradi pomanjkanja ščitnih hormonov, pri pomanjkljivem delovanju skorje nadledvične žleze ali pa zaradi zdravljenja nekaterih kroničnih bolezni, npr. revmatoidnega artritisa, bronhialne astme, nefroze itd. Nastanejo lahko alergijske reakcije na hormone, npr. na inzulin. Poznamo tri tipe reakcij: **lokalno in sistemsko preobčutljivost** ter **rezistenco** na inzulin. Pri vseh treh oblikah so ugotovili, da se jim lahko izognemo, če so hormonski preparati kemično čimbolj čisti. Vzrok rezistence na inzulin oziroma inzulinske neučinkovitosti pa so antihormoni, ki so protitelesa IgG in se vežejo na inzulin ter ga naredijo farmakološko neučinkovitega.

Od **vaccin** povzročajo alergijske reakcije najpogosteje cepivo proti davici,

redkeje proti tetanusu. Značilno je, da so alergiki bolj nagnjeni k tvorbi alergijskih protiteles proti tetanusnem toksoidu kot drugi ljudje.

Virusna cepiva, kot so proti gripi, mumpsu, ošpicam, otroški paralizi, so izdelana v kurjem embriu. Zato se pojavlja problem, ali lahko cepimo otroke, ki so alergični na jajčne beljakovine. Velja pravilo, da lahko cepimo otroke, ki jedo jajca brez alergijske reakcije. Če pa ta nastane po zaužitju jajc, je treba narediti kožni test z omenjenimi cepivi. Če je kožni test značilno pozitiven, s koprivko in rdečino, ne smemo cepiti.

Pri zdravljenju bolezni zaradi znižane odpornosti organizma, uporabljamo **človeške imunoglobuline** oziroma **gamaglobuline**. Bolniki, ki prejmejo genetsko različen imunoglobulin, reagirajo približno v razmerju 1 : 500 z alergijsko reakcijo na tujo beljakovino.

Po **kontrastnih sredstvih** za rentgensko diagnostiko lahko nastopajo **anafilaktoidne reakcije**. Te reakcije večinoma ne nastanejo zaradi alergijske reakcije z reagini, ampak kontrastna sredstva sprožijo neposredno sproščanje histamina in drugih mediatorjev alergijske reakcije. Da se takšni reakciji izognemo, naredimo intravenskimi predtest z istim, vendar razredčenim kontrastnim sredstvom. Če je ta predtest pozitiven, kontrastnega sredstva ne smemo uporabiti. Če moramo diagnostično preiskavo opraviti kljub nevarnosti reakcije, je potrebno dati premedikacijo s prednizonom in difenhidraminom eno uro pred preiskavo.

Obstajajo tudi **reakcije na lokalna sredstva za ublažitev bolečin**. Te reakcije so lahko alergijske, lahko pa nastanejo zaradi strupenosti, prevelike doze ali prehitre resorpcije zdravila. Pogostejše so pri odraslih, ki si dalj časa zdravijo zobe. Lahko pride do kontaktnega alergijskega dermatitisa, koprivnice ali pa nastanejo znaki kot: bruhanje, razburjenje, vrtoglavica, krči in šok. Da preprečimo te reakcije, je potrebno pred uporabo narediti **provokativni test**. Najprej testiramo kožo z vbodom skozi kapljico lokalnega anestetika. Če reakcija ni huda, testiramo še podkožno z razredčenim alergenom in nato na koncu še z nerazredčenim.

Na koncu je treba še omeniti konzervanse za vaccine, plazmo, gama globuline in ne druga zdravila, kot sta paraben in mertiolat, na katera tudi obstajajo alergijske lokalne in sistemske reakcije.

Kožne teste za ugotavljanje vzročnega alergena — zdravila lahko izvajamo šele dva tedna ali pozneje po reakciji, kajti toliko traja anergična doba za zdravilo, torej čas, ko je test negativen, ker je bila v alergijski reakciji uporabljena večina alergijskih protiteles.

Provokacijske poskuse imenujemo tiste, ko apliciramo alergen v takšni obliki in po takšni poti, kot je že povzročil alergijsko reakcijo. Ti poskusi so seveda nevarni in jih uporabimo le, če je neko zdravilo nujno potrebno za ohranitev življenja.

Poznamo pa tudi teste, ko v krvi določamo protitelesa proti določenim zdravilom oziroma njihovim presnovkam. Ta protitelesa so **aglutinini, precipitini in reagini**. Zadnje danes najpogosteje določamo z **RAST ali radioalergosorbens testom**, kjer uporabljamo anti IgE serum, ki ga markiramo z radioaktivnim ¹²⁵J. Razen tega uporabljamo še **test degranulacije bazofilcev ali Shelleyev test**, če predpostavljamo preobčutljivost po četrtem tipu pa **test limfocitne transformacije**.

Prvi ukrep pri preobčutljivosti na zdravila je **takoj prekiniti z zdravljenjem**. Zdravljenje alergijske reakcije je simptomatsko. Pri blažjih dajemo antihistaminike, pri težjih oblikah pa kortikosteroide.

Nova oblika zdravljenja je **haptenska zapreka** (Jäger, 1976), s katero imajo pri penicilinski alergiji že prve praktične rezultate. Imamo snovi-haptene, ki same niso sposobne povzročiti alergijske reakcije, so pa sposobne blokirati receptorje na tkivnih bazofilcih (mastocitih) in limfocitih in tako onemogočiti učinek polnovrednih alergenov. Preparat z oznako BPOFLYS uporabljajo za predhodno zdravljenje, ki mu lahko sledi zdravljenje s penicilinom, tokrat brez alergijske reakcije.

Zdravilu se vedno odpovejmo, če je že prej povzročilo v telesu odklonilne znake, čeprav ni dokazana njihova alergična narava. Če je alergijski test, ki ga izvedemo šele 48 ur pred uporabo zdravila, pozitiven, zdravila ne uporabimo. Vsako zdravljenje je treba pazljivo spremljati in ga že pri prvih znakih preobčutljivosti, kot sta vročina zaradi alergije na zdravilo in spremembe v beli krvni sliki, takoj prekiniti.

Preobčutljivost na vsako zdravilo je treba na vidno mesto zabeležiti v zdravstveno knjižico ali uvesti poseben dokument za alergike!

Na koncu tega sestavka bi opozoril, da je večkrat bolje uporabiti **domače zdravilo** pri lažjih oblikah različnih bolezni kot pa sintetično zdravilo. Pri prehladnih boleznih dajemo npr. šipkov čaj, limonado, čaj iz pljučnikovega cvetja, čaj iz slezovnih koreninic, čaj iz listov suličastega trpotca, navadnega rmana, pljučnika itd. Pri vročini se izognemo morebitni alergijski reakciji na aspirin ali toksičnemu učinku aminopirina s pesinim sokom ali prevretkom iz korenin črnega trna in z mlačnimi ovitki oziroma kopeljo.

Nastanku preobčutljivosti na zdravila se izognemo tudi, če zdravila uporabljamo namensko in od enakovrednih izberemo tisto, ki redkeje povzroča alergijske reakcije.

Literatura:

1. Anderson J. A.: Drug Allergies. V: C. W. Bierman, D. S. Pearlman: Allergic Diseases of Infancy, Childhood and Adolescence. W. B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto 1980, 620—622, 690—708.
2. Berkowitz M., J. Glaser, D. E. Johnstone: The incidence of allergy to drugs in pediatric practice. *Ann. Allergy* 11 (1953), 561—565.
3. Boston Collaborative Drug Surveillance Program: Drug induced anaphylaxis. *J.A.M.A.* 224 (1973), 613—615.
4. Černelč D.: Alergija in alergijske bolezni v otroški dobi. CZNG, Ljubljana 1971, 250—257.
5. Jäger L.: *Klinische Immunologie und Allergologie*. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York 1976, 501—541.
6. Whyte J., E. Greenan: Drug usage and adverse drug reactions in pediatric patients. *Acta Paed. Scand.* 66 (1977), 767—770.

**VEDETI, DA VESTE, KAR VESTE, IN VEDETI, DA NE VESTE, ČESAR NE VESTE:
TO JE ZARESNA ZNANOST.**

Konfucij