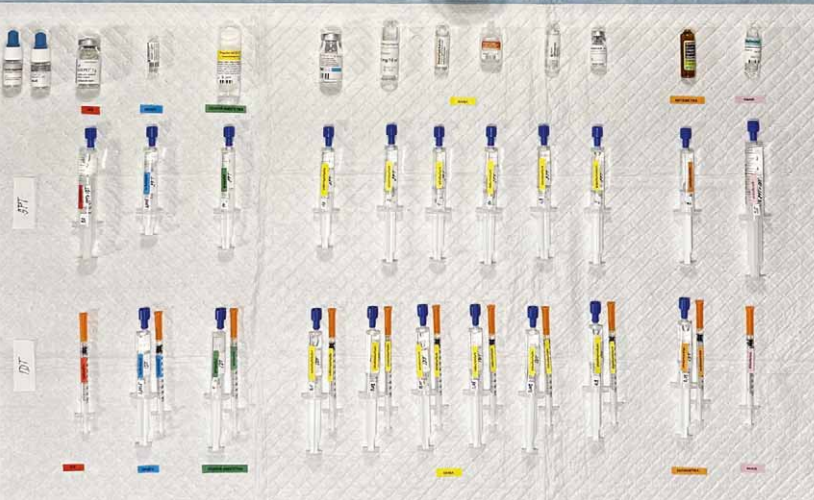


Lenka Sedláčková a kolektiv

---

# Hypersenzitivní reakce na léky

---





**Děkujeme společnostem, které v této publikaci inzerují  
nebo její vydání jiným způsobem podpořily**

*(v abecedním pořadí):*

- **ALK Slovakia s.r.o. - odštěpný závod**
- **ASCO-MED, spol. s r. o.**
- **Ewopharma, spol. s r. o.**
- **GENNET, s.r.o.**
- **Glenmark Pharmaceuticals Distribution s.r.o.**
- **Phadia, s.r.o.**
- **S & D Pharma CZ, spol. s r. o.**

Lenka Sedláčková a kolektiv

---

# Hypersenzitivní reakce na léky

---

**Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy**

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude trestně stíháno.

Automatizovaná analýza textů nebo dat ve smyslu čl. 4 směrnice 2019/790/EU a použití této knihy k trénování AI jsou bez souhlasu nositele práv zakázány.

**Lenka Sedláčková a kolektiv**

## **Hypersenzitivní reakce na léky**

**Editorka:**

**MUDr. Lenka Sedláčková**

ambulance alergologie a klinické imunologie GENNET, s.r.o., Praha

**Kolektiv autorů:**

MUDr. Eva Daňková, CSc.

doc. MUDr. Karel Ettler, CSc.

MUDr. Sáva Pešák

MUDr. Lenka Sedláčková

MUDr. Marta Sobotková

MUDr. Veronika Šýkorová

MUDr. Adriana Šrotová

**Recenzent:**

**doc. MUDr. Vít Petrů, CSc.**

ambulance alergologie a klinické imunologie SYNLAB, Praha

Vydání odborné knihy schválila Vědecká redakce nakladatelství Grada Publishing, a.s.

Obrázek 11.3 byl upraven za pomoci Servier Medical Art (licence CC BY 4.0, <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>). Ostatní obrázky jsou z archivu autorů, není-li uvedeno jinak.

Cover Design © Grada Publishing, a.s., 2024

Cover Photos © MUDr. Adriana Šrotová, 2024

© Grada Publishing, a.s., 2024

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 9784. publikaci

Šéfredaktorka lékařské literatury MUDr. Michaela Lízlerová

Odpovědná redaktorka Eva Frašková

Jazyková korektura Hana Reslová

Sazba a zlom Vladimír Vyskočil

Počet stran 404

1. vydání, Praha 2024

Vytiskly Tiskárny Havlíčkův Brod a.s.

*Názvy produktů, firem apod. použité v knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.*

*Postupy a příklady v této knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění však pro autory ani pro nakladatelství nevyplynou žádné právní důsledky.*

ISBN 978-80-271-7611-3 (pdf)

ISBN 978-80-271-1245-6 (print)

# Seznam autorů

## Editorka

**MUDr. Lenka Sedláčková**

ambulance alergologie a klinické imunologie GENNET, s.r.o., Praha

## Autoři

**MUDr. Eva Daňková, CSc.**

IMMUNIA spol. s.r.o., Praha

**doc. MUDr. Karel Ettler, CSc.**

Klinika nemocí kožních a pohlavních Lékařské fakulty v Hradci Králové Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Hradec Králové

**MUDr. Sáva Pešák**

Ústav klinické imunologie a alergologie Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice u svaté Anny v Brně

**MUDr. Lenka Sedláčková**

ambulance alergologie a klinické imunologie GENNET, s.r.o., Praha

**MUDr. Marta Sobotková**

Ústav imunologie 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

**MUDr. Veronika Sýkorová**

IMMUNO-FLOW, s.r.o., Praha

**MUDr. Adriana Šrotová**

Ústav klinické imunologie a alergologie Lékařské fakulty v Hradci Králové Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Hradec Králové



## FARMAKOGENETICKÁ VYŠETŘENÍ V GNTLABS BY GENNET

V našich laboratořích zjišťujeme, jak genotyp pacienta ovlivňuje:

- farmakokinetiku (vstřebávání, transport a přeměnu léčiv),
- farmakodynamiku (odpověď na léčbu).

Metodika vyšetření zahrnuje genotypizaci pomocí SNP array GSA DTC. Test hodnotí léčiva významně ovlivněná genotypem (kategorie PharmGKB 1 a 2), u kterých jsou na základě genotypu vypracována i doporučení pro úpravu léčby. Testují se varianty genů kódující enzymy, které metabolizují více léčiv. Na základě genotypu odhadujeme aktivitu těchto enzymů a rozdělujeme je na pomalé, intermediární, normální, rychlé a ultrarychlé metabolizátory. Dále se testují varianty genů, které jsou významné pro určitá léčiva nebo ve vazbě s alelami

HLA, jako například zvýšené riziko při léčbě Asparaginasou anebo Lapatinibem, riziko Stevens-Johnsonova syndromu při léčbě antiepileptiky, riziko poškození jater při léčbě Flucloxacilinem, Abacavirem anebo Allopurinolem.

**Cílem je optimální personalizace léčby – vyšší účinnost a méně nežádoucích účinků bez hypersenzitivity.**

Více informací o našich laboratořích naleznete na [www.gntlabs.cz](http://www.gntlabs.cz).

V GENNET PODPORUJEME VĚDU.

 **GENNET**

 **GNTLABS**  
BY GENNET



# Obsah

|                                                                                                          |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Seznam autorů . . . . .                                                                                  | XIII      |
| Věnování . . . . .                                                                                       | XI        |
| Úvodní slovo . . . . .                                                                                   | XIII      |
| <b>1 Epidemiologie lékových hypersenzitivních reakcí (Sáva Pešák) . . . . .</b>                          | <b>1</b>  |
| Úvod . . . . .                                                                                           | 1         |
| 1.1 Studie typu self-reported . . . . .                                                                  | 1         |
| 1.2 Studie ze zdravotnických zařízení . . . . .                                                          | 2         |
| 1.3 Studie zaměřené na různé věkové kategorie . . . . .                                                  | 3         |
| 1.4 Výskyt dle diagnóz . . . . .                                                                         | 4         |
| Závěr . . . . .                                                                                          | 6         |
| <b>2 Klasifikace a patogenetické mechanismy lékových hypersenzitivních reakcí (Sáva Pešák) . . . . .</b> | <b>9</b>  |
| Úvod . . . . .                                                                                           | 9         |
| 2.1 Klasifikace nežádoucích účinků léčiv . . . . .                                                       | 10        |
| 2.2 Klasifikace lékových hypersenzitivních reakcí . . . . .                                              | 13        |
| 2.3 Patogenetické mechanismy . . . . .                                                                   | 18        |
| Závěr . . . . .                                                                                          | 24        |
| <b>3 Klinické projevy lékových hypersenzitivních reakcí (Sáva Pešák) . . . . .</b>                       | <b>27</b> |
| Úvod . . . . .                                                                                           | 27        |
| 3.1 Časné formy hypersenzitivních reakcí . . . . .                                                       | 27        |
| 3.2 Pozdní formy hypersenzitivních reakcí . . . . .                                                      | 40        |
| 3.3 Léky indukovaná hematologická, systémová a orgánová postižení . . . . .                              | 51        |
| Závěr . . . . .                                                                                          | 67        |
| <b>4 Diagnostické metody (Lenka Sedláčková) . . . . .</b>                                                | <b>73</b> |
| Úvod . . . . .                                                                                           | 73        |
| 4.1 Anamnéza . . . . .                                                                                   | 73        |
| 4.2 Kožní testy s léky . . . . .                                                                         | 81        |
| 4.3 Lékové provokační testy . . . . .                                                                    | 85        |
| 4.4 Laboratorní diagnostika . . . . .                                                                    | 88        |
| 4.5 Dokumentace . . . . .                                                                                | 91        |
| Závěr . . . . .                                                                                          | 94        |
| <b>5 Léčebné postupy (Lenka Sedláčková) . . . . .</b>                                                    | <b>97</b> |
| Úvod . . . . .                                                                                           | 97        |
| 5.1 Léčba akutní fáze polékových hypersenzitivních reakcí . . . . .                                      | 97        |
| 5.2 Následná opatření, dlouhodobý management . . . . .                                                   | 99        |
| Závěr . . . . .                                                                                          | 104       |



|          |                                                                                 |     |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>6</b> | <b>Antibiotika</b> ( <i>Lenka Sedláčková</i> ) . . . . .                        | 107 |
|          | Úvod . . . . .                                                                  | 107 |
| 6.1      | Beta-laktamová antibiotika . . . . .                                            | 107 |
| 6.2      | Fluorochinolony. . . . .                                                        | 122 |
| 6.3      | Sulfonamidy . . . . .                                                           | 125 |
| 6.4      | Glykopeptidy . . . . .                                                          | 127 |
| 6.5      | Linkosamidy (klindamycin) . . . . .                                             | 128 |
| 6.6      | Makrolidy . . . . .                                                             | 128 |
| 6.7      | Aminoglykosidy. . . . .                                                         | 129 |
| 6.8      | Ostatní antibiotika . . . . .                                                   | 129 |
| <b>7</b> | <b>Nesteroidní protizánětlivé léky</b> ( <i>Adriana Šrotová</i> ) . . . . .     | 139 |
|          | Úvod . . . . .                                                                  | 139 |
| 7.1      | Epidemiologie . . . . .                                                         | 139 |
| 7.2      | Metabolismus kyseliny arachidonové . . . . .                                    | 139 |
| 7.3      | Patogenetický mechanismus hypersenzitivity na NSAID. . . . .                    | 141 |
| 7.4      | Rozdělení NSAID . . . . .                                                       | 143 |
| 7.5      | Klasifikace a klinické projevy . . . . .                                        | 147 |
| 7.6      | Zkříženě reaktivní reakce (CR) . . . . .                                        | 150 |
| 7.7      | Selektivní reakce (SR). . . . .                                                 | 154 |
| 7.8      | Diagnostický algoritmus . . . . .                                               | 156 |
| 7.9      | Indukce lékové tolerance ASA (desenzitizace). . . . .                           | 160 |
| 7.10     | Další léčebná opatření a doporučení . . . . .                                   | 161 |
| 7.11     | Hypersenzitivní reakce na NSAID u dětí. . . . .                                 | 162 |
|          | Závěr . . . . .                                                                 | 168 |
|          | Přílohy . . . . .                                                               | 171 |
| <b>8</b> | <b>Perioperační hypersenzitivní reakce</b> ( <i>Adriana Šrotová</i> ) . . . . . | 187 |
|          | Úvod . . . . .                                                                  | 187 |
| 8.1      | Epidemiologie . . . . .                                                         | 187 |
| 8.2      | Patogenetický mechanismus. . . . .                                              | 187 |
| 8.3      | Klasifikace . . . . .                                                           | 188 |
| 8.4      | Příčiny POH. . . . .                                                            | 189 |
| 8.5      | Diferenciální diagnostika . . . . .                                             | 203 |
| 8.6      | Klinický obraz, diagnostika a léčba v akutní fázi . . . . .                     | 203 |
| 8.7      | Alergologické vyšetření. . . . .                                                | 206 |
| 8.8      | Rizikové faktory a preventivní opatření . . . . .                               | 214 |
| 8.9      | Historie a budoucí vývoj – nutnost spolupráce . . . . .                         | 215 |
| <b>9</b> | <b>Lokální anestetika</b> ( <i>Sáva Pešák</i> ). . . . .                        | 219 |
|          | Úvod . . . . .                                                                  | 219 |
| 9.1      | Epidemiologie . . . . .                                                         | 220 |
| 9.2      | Struktura, rozdělení, mechanismus účinku, metabolizace, výskyt. . . . .         | 220 |
| 9.3      | Přehled významných lokálních anestetik. . . . .                                 | 224 |
| 9.4      | Antigenní komponenta . . . . .                                                  | 225 |
| 9.5      | Rozdělení nežádoucích reakcí . . . . .                                          | 225 |
| 9.6      | Rizikové faktory . . . . .                                                      | 229 |

|           |                                                                                                           |     |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 9.7       | Diagnostika . . . . .                                                                                     | 229 |
| 9.8       | Diferenciální diagnostika . . . . .                                                                       | 238 |
| 9.9       | Zkřížené reakce . . . . .                                                                                 | 239 |
| 9.10      | Výběr vhodného LA . . . . .                                                                               | 241 |
| 9.11      | Terapie . . . . .                                                                                         | 241 |
| 9.12      | Prevence . . . . .                                                                                        | 242 |
|           | Závěr . . . . .                                                                                           | 242 |
| <b>10</b> | <b>Antikoagulancia</b> ( <i>Marta Sobotková</i> ) . . . . .                                               | 247 |
|           | Úvod . . . . .                                                                                            | 247 |
| 10.1      | Heparinová antikoagulancia . . . . .                                                                      | 247 |
| 10.2      | Warfarin a hypersenzitivní reakce na warfarin . . . . .                                                   | 253 |
| 10.3      | Přímá orální antikoagulancia . . . . .                                                                    | 254 |
| <b>11</b> | <b>Biologická léčba</b> ( <i>Lenka Sedláčková</i> ) . . . . .                                             | 259 |
|           | Úvod . . . . .                                                                                            | 259 |
| 11.1      | Specifika biologických léčiv . . . . .                                                                    | 259 |
| 11.2      | Časné reakce na biologickou léčbu – klinické projevy . . . . .                                            | 261 |
| 11.3      | Fenotypy a endotypy časných hypersenzitivních reakcí<br>na monoklonální protilátky . . . . .              | 263 |
| 11.4      | Výskyt časných reakcí na monoklonální protilátky . . . . .                                                | 264 |
| 11.5      | Alergologická diagnostika . . . . .                                                                       | 267 |
| 11.6      | Léčebný management časných hypersenzitivních reakcí<br>na biologickou léčbu, role desenzitizace . . . . . | 269 |
| 11.7      | Provedení desenzitizace . . . . .                                                                         | 271 |
| <b>12</b> | <b>Inhibitory kontrolních bodů imunity</b> ( <i>Sáva Pešák</i> ) . . . . .                                | 277 |
|           | Úvod . . . . .                                                                                            | 277 |
| 12.1      | ICI indukované kožní projevy . . . . .                                                                    | 278 |
| 12.2      | ICI indukované endokrinopatie . . . . .                                                                   | 279 |
| 12.3      | ICI indukované gastrointestinální projevy . . . . .                                                       | 279 |
| 12.4      | ICI indukované hepatální projevy. . . . .                                                                 | 279 |
| 12.5      | ICI indukované renální projevy . . . . .                                                                  | 280 |
| 12.6      | ICI indukované plicní projevy . . . . .                                                                   | 280 |
| 12.7      | ICI indukované hematologické projevy. . . . .                                                             | 280 |
| 12.8      | ICI podmíněné kardiovaskulární postižení . . . . .                                                        | 280 |
| 12.9      | ICI indukované neurologické projevy . . . . .                                                             | 280 |
| 12.10     | ICI indukované oční projevy . . . . .                                                                     | 281 |
| 12.11     | ICI podmíněné muskuloskeletární projevy . . . . .                                                         | 281 |
| 12.12     | ICI a preexistující autoimunitní choroby. . . . .                                                         | 281 |
| 12.13     | ICI a časné hypersenzitivní reakce . . . . .                                                              | 281 |
| <b>13</b> | <b>Cytostatika</b> ( <i>Lenka Sedláčková</i> ) . . . . .                                                  | 285 |
|           | Úvod . . . . .                                                                                            | 285 |
| 13.1      | Alergologická diagnostika . . . . .                                                                       | 286 |
| 13.2      | Indukce lékové tolerance – desenzitizace. . . . .                                                         | 287 |
| 13.3      | Deriváty platiny . . . . .                                                                                | 288 |

|           |                                                                                                                |     |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 13.4      | Taxany . . . . .                                                                                               | 291 |
| 13.5      | Hypersenzitivní reakce na další chemoterapeutika . . . . .                                                     | 294 |
| <b>14</b> | <b>Kontrastní látky používané v radiologii</b> ( <i>Lenka Sedláčková</i> ) . . . . .                           | 297 |
|           | Úvod . . . . .                                                                                                 | 297 |
| 14.1      | Jodové kontrastní látky . . . . .                                                                              | 297 |
| 14.2      | Kontrastní látky na bázi gadolinia při vyšetřování magnetickou rezonancí. . . . .                              | 309 |
| 14.3      | Hypersenzitivní reakce v sonografii. . . . .                                                                   | 310 |
| <b>15</b> | <b>Očkovací látky</b> ( <i>Veronika Sýkorová</i> ). . . . .                                                    | 313 |
|           | Úvod . . . . .                                                                                                 | 313 |
| 15.1      | Typy postvakcinačních reakcí . . . . .                                                                         | 313 |
| 15.2      | Alergeny v očkovacích látkách. . . . .                                                                         | 314 |
| 15.3      | Doporučený postup vyšetření u pacientů s možnou alergií na složky očkovacích látek . . . . .                   | 319 |
| 15.4      | Postup při vyšetření pacientů s možnou hypersenzitivní reakcí na očkovací látku . . . . .                      | 320 |
| <b>16</b> | <b>Lékové hypersenzitivní reakce autoimunitní povahy pohledem imunologa</b> ( <i>Eva Daňková</i> )             |     |
|           | Úvod . . . . .                                                                                                 | 333 |
| 16.1      | Riziko polékové autoimunity . . . . .                                                                          | 333 |
| 16.2      | Patogenetické mechanismy polékové autoimunity . . . . .                                                        | 336 |
| 16.3      | Projevy polékové autoimunity . . . . .                                                                         | 336 |
| 16.4      | Některá léčiva indukující autoimunitní reakce. . . . .                                                         | 337 |
| 16.5      | Některá autoimunitní onemocnění indukovaná léky . . . . .                                                      | 341 |
|           | Závěr . . . . .                                                                                                | 349 |
| <b>17</b> | <b>Nežádoucí účinky systémově podaných léků na kůži pohledem dermatologa</b> ( <i>Karel Ettler</i> ) . . . . . | 353 |
|           | Úvod . . . . .                                                                                                 | 353 |
| 17.1      | Výskyt a rozdělení. . . . .                                                                                    | 353 |
| 17.2      | Časové a klinické souvislosti. . . . .                                                                         | 355 |
| 17.3      | Klinické projevy. . . . .                                                                                      | 355 |
| 17.4      | Opatření a léčba polékových exantémů. . . . .                                                                  | 362 |
|           | Závěr . . . . .                                                                                                | 364 |
|           | <b>Seznam zkratk</b> . . . . .                                                                                 | 365 |
|           | <b>Souhrn</b> . . . . .                                                                                        | 377 |
|           | <b>Summary</b> . . . . .                                                                                       | 379 |
|           | <b>Medailonky autorů</b> . . . . .                                                                             | 381 |
|           | <b>Rejstřík</b> . . . . .                                                                                      | 385 |

## Věnování

Kniha je věnována památce MUDr. Bronislavy Novotné, Ph.D., naší drahé kolegyně, která lékové hypersenzitivity začala propracovávat řadu let před založením Pracovní skupiny pro lékové alergie České společnosti alergologie a klinické imunologie. V rámci péče o pacienty s bronchiálním astmatem se zabývala hypersenzitivitou na nesteroidní protizánětlivé léky, jako součást péče o těhotné alergičky řešila alergie na nízkomolekulární hepariny a jako první v České republice zavedla do praxe indukci lékové tolerance, desenzitizaci. Od vzniku Pracovní skupiny pro lékové alergie v roce 2013 byla stěžejním členem se zásadním podílem na formování náplně i úrovně skupiny. Měla být též hlavní editorkou této knihy, ale závažné onemocnění jí to již bohužel neumožnilo. Zůstává s námi v našich vzpomínkách a srdcích se svým typicky laskavým přátelským chováním a neobyčejnou ochotou kdykoli pomoci kolegům i pacientům. Do nesnadných a málo propracovaných oblastí alergologie se pouštěla s obdivuhodným nasazením, profesionalitou a pečlivostí. Při zavádění nových postupů do české praxe neúnavně dbala na odborné kvalitní výsledek. Přitom byla vždy milá, lidská, zásadová a skromná. Přejeme si, aby i díky této publikaci zůstal její odkaz stále živý.

Za celý autorský kolektiv  
Lenka Sedláčková



## Úvodní slovo

Nežádoucí reakce na léky jsou časté. Většinu, přibližně 80 %, tvoří farmakologické reakce, předvídatelné, závislé na dávce a reverzibilní po vysazení. Menší část, 10–20 %, tvoří hypersenzitivní reakce, nepředvídatelné nebo omezeně předvídatelné, nezávislé nebo mnohem méně závislé na dávce, s potenciálem závažného až fatálního průběhu. Těm se věnuje tato kniha. S podezřením na hypersenzitivní reakce vyvolané léky se setkáváme u 7–15 % našich pacientů. Klinický průběh je pestrý, od mírných až po život ohrožující reakce. Volba náhradní medikace může být obtížná pro možnou zkříženou reaktivitu nebo pro mnohočetné polékové reakce. Pacienti označení nesprávnou diagnózou hypersenzitivní reakce na léky jsou zbytečně léčeni náhradní medikací, která nemusí být neúčinnější. Obecná část knihy nabízí přehled epidemiologie, imunopatologie, klinických projevů, diagnostických postupů a léčby včetně indukce dočasné lékové tolerance (tzv. desenzitizace) u indikovaných pacientů. Ve speciální části jsou probrány nejvýznamnější lékové skupiny a klinické situace, ve kterých se hypersenzitivní reakce objevují (antibiotika, nesteroidní protizánětlivé léky, perioperační hypersenzitivní reakce, lokální anestetika, antikoagulanty, biologická léčba, chemoterapie, radiokontrastní látky, očkovací látky). Také jsou probrána specifika hypersenzitivních reakcí autoimunitní povahy. Kapitoly napsané lékaři oboru alergologie a klinická imunologie jsou v závěru doplněny pohledem specialistů v oboru imunologie a dermatologie.

Potřeba knihy o lékových alergiích a hypersenzitivitách byla autorským kolektivem diskutována již krátce po vzniku Pracovní skupiny pro lékové alergie České společnosti alergologie a klinické imunologie v roce 2013. Publikace takto zaměřená v české literatuře chyběla, zkušeností bylo pomálu i v mezinárodním měřítku se doporučení teprve postupně tvořila, vyvíjela a dosud vyvíjí. První vlašťovkou v konsenzuálním přístupu byl dokument vzniklý spoluprací evropské, dvou amerických a světové alergologické odborné společnosti, nazvaný Mezinárodní konsenzus o lékové alergii, publikovaný v roce 2014. Formuloval základy a terminologii. Evropská pracovní skupina od té doby postupně vytváří poziční dokumenty na jednotlivé diagnostické postupy a lékové skupiny. Převažuje tvorba doporučení na základě menších studií, metaanalýz, formulovaná panelem expertů, nelze hovořit o skutečně pevných důkazech typu evidence based medicine, protože specifika problematiky (vzácný výskyt, vysoké riziko, časová a personální náročnost postupů, etické hledisko) prakticky vylučují možnost využít metodiku prospektivních, dvojitě zaslepených randomizovaných studií k prověřování spolehlivosti a efektivity diagnostických a léčebných postupů pro lékové hypersenzitivity. A tak i tato kniha odráží aktuální stav poznání, který může být v dohledné době v řadě aspektů více či méně překonán. S tím je nutno při používání informací zde uvedených počítat.

Hlavní poslání této knihy je ukázat možnosti současné alergologické diagnostiky lékových hypersenzitivních reakcí a zejména praktické přístupy k řešení. Nabízí konkrétní návody a protokoly k diagnostice (kožní a provokační testy) i léčbě (desenzitizace), které mají v klinické praxi pomoci lékařům v ordinaci i u lůžka. Kniha je určena širokému spektru lékařů (praktičtí lékaři, specialisté). Témata zpracovaná v jednotlivých kapitolách si přitom ponechávají pečť osobitého přístupu svých autorů. Nalozit tuto publikaci splní očekávání, nechť posoudí laskavý čtenář.

Lenka Sedláčková



Sáva Pešák

## Úvod

Přesná data o incidenci a prevalenci lékových hypersenzitivních reakcí (HSR) v populaci neexistují. Znalosti o výskytu HSR vycházejí ze studií, které bývají cíleny na selektované populace a místo jednoznačného, jasného obrazu se musíme spokojit s neúplnou, roztržitou mozaikou. Provedené studie tvoří určité klastry, které bývají zaměřeny:

- dle zdroje, který HSR referoval – pacient, lékař, rodiče,
- dle zdroje, kde byl sběr dat proveden – ambulantní péče, pohotovost, hospitalizace, databáze a registry,
- dle věku – dospělá, dětská populace, senioři,
- dle projevů / konkrétní choroby – kožní, SCAR (severe cutaneous adverse reactions, skupina nejzávažnějších lékových reakcí s projevy kožními i systémovými a podstatnou mortalitou, zahrnuje Stevensův–Johnsonův syndrom, toxickou epidermální nekrolýzu, akutní generalizovanou exantematózní pustulózu, syndrom DRESS, generalizované puchýřnaté fixní lékové erupce), anafylaxe,
- dle konkrétního léku / skupiny léků.

Tyto jednotlivé oblasti se mezi sebou často prolínají, a nelze je tedy striktně oddělit. Níže budou zmíněny pouze nejvýznamnější studie. Epidemiologická data týkající se jednotlivých skupin léků budou uvedena v příslušných kapitolách této knihy.

## 1.1 Studie typu self-reported

V roce 2017 zveřejnil Sousa-Pinto metaanalýzu 52 studií zahrnující 126 306 pacientů, u kterých byl sběr dat prováděn přímým rozhovorem, telefonicky, dotazníky školními, zaměstnaneckými, poštovními a on-line. Celková prevalence udávaných lékových alergií byla 8,3 % (0,7–38,5 %), u mužů 7,2 % (3,1–21,7 %), u žen 11,4 % (4,4–33,7 %), u dospělých 10,0 % (1,5–38,5 %), u dětí 5,1 % (1,0–10,2 %), u chlapců 7,0 %, u dívek 8,2 %. V běžné populaci byla prevalence 5,9 % (0,7–23,5 %), u ambulantních pacientů 11,4 % (1,1–38,5 %), u hospitalizovaných 15,9 % (7,5–23,5 %) (1). Pouze u 3 z těchto 52 studií proběhla alergologická verifikace: ve studii Rebelo-Gomes referovaný příčinný lék po vyšetření tolerovalo 94 % dětí, ve studii Erkocoglu zaměřené na časné alergické reakce u dětí byly tyto verifikovány pouze u 1,4 % z udávaných reakcí a ve studii Karakas zaměřené na IgE mediované reakce u 6–17letých dětí byla verifikace pozitivní pouze u 2,2 % z udávaných reakcí (2–4). Z výše uvedeného tedy jednoznačně vyplývá nemožnost spolehnout se při stanovování diagnózy lékové alergie pouze na anamnestická data, ale je nutné provádět konfirmaci.



## 1.2 Studie ze zdravotnických zařízení

### 1.2.1 Studie z ambulantní péče

Tyto studie jsou zpravidla prováděny alergology, verifikace reakcí je tedy alergologická. Většinou zahrnují primoreakce, jejichž tíže není hospitalizační, a zároveň není natolik mírná, „že se to k alergologovi ani nedostane“, anebo se jedná o posthospitalizační došetřování.

Studie Gamboa z roku 2005 zahrnovala 732 dospělých pacientů vyšetřených pro možnou lékovou alergii. Tato byla prokázána v 26,6 % případů, většinou kožními testy a orálním provocačním testem. Dominantní příznaky byly kožní v 75 % a anafylaxe v 10 %. Nejvýznamnějšími spouštěči byly: 47 % ATB (z nichž 73 % amoxicilin), 29 % NSAID (nesteroidní protizánětlivé léky), 10 % pyrazolony (5). Z této studie analyzoval Ibanez 69 pacientů (7,5 %) ve věku do 14 let a výskyt lékové alergie zjistil u 3 %. Nejčastějšími spouštěči byly ATB a NSAID (6).

### 1.2.2 Studie z pohotovosti

Pro nežádoucí účinky léčiv (ADR – adverse drug reactions) bývá na pohotovosti ošetřeno 2,5 % pacientů (7).

Budnitz v roce 2008 analyzoval data NEISS-CADES (United States National Electronic Injury Surveillance System – Cooperative Adverse Drug Events Surveillance projekt), podle které odhadovaná incidence ADR v letech 2004–2005 byla 2,4/1 000 obyvatel (95 % CI 1,7, 3/1 000 osob) (CI – interval spolehlivosti). Lékové alergie zahrnovaly 33,5 % ze všech ADR, s nutností hospitalizace u 11,3 % (8).

Cohenova prospektivní studie zaměřená na dětskou populaci mladší 18 let s využitím stejné databáze prokázala ADR u 2 osob z 1 000, 60,8 % bylo vyvoláno antibiotiky (9).

### 1.2.3 Studie z hospitalizační péče

Nežádoucí účinky léčiv jsou odpovědné za 3–6 % hospitalizací a vyskytují se u 10–15 % hospitalizovaných pacientů. Moore odhadoval, že v roce 1998 u francouzských pacientů hospitalizovaných pro lékové ADR činila částka za léčbu 5–9 % všech nákladů za hospitalizace (10).

Dominantním projevem lékových reakcí jsou projevy kožní, proto většina prospektivních nemocničních studií je zaměřena právě na ně. Hunzikerova studie z roku 1997 zahrnovala 48 005 pacientů hospitalizovaných na interním oddělení tří německých nemocnic za dobu 20 let. Verifikace reakcí byla prováděna dermatologem a farmakologem. Alergie na lék byla prokázána u 1 308 pacientů s projevy: 91,2 % makulopapulózní exantém (MPE), 5,9 % urtika, 1,4 % vaskulitis, 0,61 % akneiformní projevy, 0,45 % fixní léková erupce (FDE – fixed drug eruptions), 0,38 % erytema multiforme minor, 0,08 % fotosenzitivní reakce. Dominantními spouštěči byly: peniciliny, sulfonamidy, NSAID (11).

Na alergické reakce verifikované alergologem byly zaměřeny dvě studie: Thongova studie ze Singapuru zahrnovala 90 910 hospitalizací za dobu 2 let. Zaznamenala

210 alergických reakcí. Incidence lékové alergie byla 4,2/1 000 hospitalizací, incidence lékové alergie vzniklé během hospitalizace 2,07/1 000 a mortalita v důsledku lékové alergie 0,090/1 000. Dominantní projevy byly kožní (95,7 %): 62,7 % makulopapózní exantém (MPE), 17,9 % urtika, 3,3 % Stevensův–Johnsonův syndrom (SJS), 1,4 % toxická epidermální nekrolýza (TEN), 0,5 % generalizovaná exfoliativní dermatitida (GED). Nejčastějšími spouštěči byly: peniciliny, cefalosporiny, kotrimoxazol, fenytoin, karbamazepin, alopurinol (12).

Parkova studie z Koreje zahrnovala 55 432 hospitalizací, zjištěno 532 HSR. Dominantní projevy byly kožní 70 % (MPE 33 %, urtika/angioedém 26 %), systémové tvořily 30 % (18 % respirační, 3 % febrilie, 1 % hepatopatie, 1 % hematologické). Nejčastějšími spouštěči byly antibiotika, radiokontrastní látky, cytostatika (13).

## 1.2.4 Studie z databází organizací zajišťujících farmakovigilanci

Retrospektivní studie Salvo z roku 2008 analyzovala 27 175 ADR vzniklých po požití léků *per os* hlášených mezi roky 1988–2006 ze šesti oblastí Itálie. Jednotlivé případy byly analyzovány klinickým farmakologem a toxikologem a reakce způsobené alergií byly nalezeny u 11,6 %. Nejčastějšími spouštěči byly antibiotika (cinoxacin, moxifloxacin) a NSAID (deriváty kyseliny propionové, zejména ibuprofen) (14).

## 1.3 Studie zaměřené na různé věkové kategorie

### 1.3.1 Pediatrická populace

ADR u hospitalizovaných dětí se vyskytují u 0,6–16,8 % (15). Prevalence anamnesticky referovaných lékových alergií kolísá mezi 1–10,2 % a pouze u 4 % se ji podaří konfirmovat (16).

Z lékových skupin dominují antibiotika, především beta-laktamy, následují sulfonamidy a makrolidy (2, 5, 17, 18). Capanoglu ve studii dětí od 4 měsíců do 17,9 let zjistil podezření na lékovou alergii na základě anamnestických dat udávaných rodiči u 7 % (389/5 553) pacientů. Mezi podezřelými léky dominovaly beta-laktamy v 75,6 %, 9,8 % tvořily NSA, 6,1 % non-beta-laktamová antibiotika, 3,6 % antiepileptika a 4,9 % ostatní. Toto množství se snížilo na 1,47 % (82/5 553) po zhodnocení anamnézy dětským alergologem a pouze u 0,05 % (3/5 553) byla stanovena léková alergie na základě konfirmace alergologickými testy. Konfirmace byla tedy pozitivní pouze u 0,77 % (3/389) z rodičovsky referovaných lékových alergií. Dvě reakce byly způsobeny ceftriaxonem, jedna amoxicilin-klavulanátem (19).

V srbské retrospektivní studii 504 dětí vyšetřených pro podezření na lékovou hypersenzitivní reakci (23,9 % časných reakcí, 76,1 % pozdních), 375 typů hypersenzitivity na jeden lék a 129 typu vícečetné lékové hypersenzitivní reakce, bylo alergologickým testováním konfirmováno pouze 4,4 % ze suspektních reakcí. V prokázaných reakcích byly nejčastějším spouštěčem antibiotika v 72,4 % a NSAID v 8,3 %, nejčastější projevy byly kožní (96,2 %), z toho urtika 78,2 %, exantém 10,5 % a angioedém 5,3 % (20).

### 1.3.2 Senioři

Množství ADR stoupá se zvyšujícím se věkem a polyfarmacií. V souboru 600 slovenských seniorů byly ADR jako důvod přijetí k hospitalizaci zjištěny u 7,8 % (21).

V souboru 1 272 pacientů ve věku 65–97 let se lékové hypersenzitivní reakce vyskytly u 13,7 %, z nichž 93,1 % bylo časného a 6,9 % pozdního typu. Z časného typu se dvě třetiny manifestovaly urtikou a více než čtvrtina anafylaxí. Nejčastějšími spouštěči časného typu byly NSAID a antibiotika (22).

## 1.4 Výskyt dle diagnóz

### 1.4.1 Kožní reakce

Kožní manifestace se vyskytují u 18–38 % ADR (23). Francouzská prospektivní studie zjistila kožní manifestace u 3,6/1 000 hospitalizovaných pacientů (24). V kohortě 13 679 holandských pacientů léčených antimikrobiálními léky se kožní reakce vyvinula u 0,99 %. Nejčastějšími projevy byly: exantém 56,3 %, urtika 14,1 % a pruritus 13,3 %. Nejčastějšími spouštěči byly: trimetoprim-sulfonamid, fluorochinolony, peniciliny (25). V kohortě 5 923 dětských pacientů z USA léčených antimikrobiálními léky se kožní reakce vyvinula u 7,3 %. Nejčastějšími spouštěči byly cefaclor, sulfonamidy, peniciliny, ostatní cefalosporiny (26).

### 1.4.2 Stevensův–Johnsonův syndrom / toxická epidermální nekrolýza (SJS/TEN)

Prospektivní studie z populačních registrů udávají celkovou incidenci 1–2 validované případy / 1 000 000 osob/ rok (27). Data derivovaná z medicínských, primárně neepidemiologických databází ukazují incidenci vyšší, 5–6 případů / 1 000 000 osob / rok (28).

SJS se vyskytuje asi 3× častěji než TEN. Riziko TEN se zvyšuje s věkem a nejvyšší incidence dosahuje u osob nad 65 roků. Častěji jsou postiženy ženy než muži a nejhojnějšími přidruženými komorbiditami jsou malignity, zejména hematologické, a HIV.

V retrospektivní farmakovigilanční studii provedené na základě údajů z Vigibase WHO, která hodnotila 53 361 jednotlivých hlášení (ICSR – individual case safety report) z období 1980–2019, bylo nalezeno 57 léků, které se uplatňovaly jako spouštěče SJS/TEN ve více jak 0,5 % případů. Níže je uvedeno 15 nejdůležitějších, které se vyskytly častěji jak ve 2 % případů: 8–9 % sulfametoxazol, trimetoprim, 7–8 % fenytoin, alopurinol, karbamazepin, 6–7 % lamotrigin, 4–5 % amoxicilin, amoxicilin-klavulanát, 3–4 % paracetamol, lamivudin, nevirapin, stavudin, valdecoxib, 2–3 % ibuprofen, ciprofloxacin (29). Nejčastějšími lékovými skupinami vyvolávajícími SJS/TEN jsou antibiotika, antiepileptika, NSAID a alopurinol. Úmrtnost na TEN je 50 % a na SJS 10 %, přičemž kombinovaná úmrtnost je 30 %.

### 1.4.3 Léková reakce s eozinofilií a systémovými symptomy (DRESS)

Roční incidence lékové reakce s eozinofilií a systémovými symptomy (DRESS – drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) se pohybuje v neselektované populaci mezi 0,09–10/1 000 000 (30). Prevalence se pohybuje od 2,18 do 9,63 případů na 100 000 hospitalizovaných pacientů.

DRESS se může vyskytnout u dětí, většina případů se však vyskytuje u dospělých, bez výraznějšího rozdílu mezi muži a ženami.

Nejčastějšími přidruženými komorbiditami jsou HIV, atopie a epilepsie.

Nejčastějšími spouštěči jsou: antikonvulziva, alopurinol, sulfonamidy, minocyclin, vankomycin, piperacilin/tazobaktam. Mortalita je uváděna mezi 1,7 a 10 % (31, 32).

### 1.4.4 Akutní generalizovaná exantémová pustulóza (AGEP)

Incidence akutní generalizované exantémové pustulózy (AGEP) bývá udávána 1–5/1 000 000/rok (33). Poměr mužů k ženám je 1 : 1,9. Ve většině případů byl jako podezřelý spouštěč hlášen pouze jeden lék. Mezi nejčastější spouštěče patřily léky ze skupin: antiinfektiva (dominantně beta-laktamy, zejména peniciliny), antiparazitika (dominantně hydrochlorochin), cytostatika, léky pro léčbu onemocnění nervového systému, léky pro léčbu muskuloskeletárních onemocnění (dominantně NSAID), radiokontrastní látky (34). Mortalita AGEP je do 5 %.

### 1.4.5 Lékové anafylaxe

Incidence anafylaxe z jakýchkoliv příčin je udávána mezi 1,5–7,9/100 000/rok a odhaduje se, že anafylaxi za život prodělají 0,3 % populace (35).

Data z evropského registru anafylaxií ukázala, že anafylaxe způsobené léky jsou s prevalencí u dospělých 22,4 % a 4,8 % u dětí na třetím místě za reakcemi na potraviny (dospělí 64,9 %, děti 20,2 %) a reakcemi na bodavý hmyz (dospělí 48,2 %, děti 20,2 %) (36). Data ze stejného registru z roku 2022 potvrzují třetí místo lékových anafylaxií. Nejčastějšími spouštěči byla: analgetika 41,27 %, antibiotika 33,17 %, lokální anestetika 7,38 %, radiokontrastní látky 5,18 %, cytostatika 2,70 %, ostatní léky 6,67 % (37).

Léky jsou však na prvním místě spouštěčů vyvolávajících refrakterní anafylaxe, jsou zodpovědné za 50 % všech reakcí. Nejčastějšími spouštěči refrakterní anafylaxe jsou ATB, radiokontrastní látky a periferní myorelaxancia (NMBA – neuromuscular blocking agents) (38).

Fatální anafylaxe ze všech příčin se vyskytují frekvencí 0,33–3 úmrtí / 1 000 000 / rok. Ve Spojeném království (United Kingdom, UK) se i přes vzestup anafylaxií ze všech příčin v letech 1992–2012 frekvence úmrtí na lékové anafylaxe nezvýšila – 0,024 případů / 100 000 / rok (38, 39).

Perioperační anafylaxe se v letech 1981–2002 vyskytovaly frekvencí 1 případ / 3 500 anestezií v UK, 1/4 600 ve Francii, 1/5 000 na Novém Zélandu a Thajsku, 1/5 000–13 000 v Austrálii. Data z let 2011 a 2018 z Francie a UK udávají frekvenci 1/10 000. Harper v UK v roce 2018 zaznamenal 10 úmrtí / 3 000 000 anestezií / rok (40, 41).

### 1.4.6 Dětské lékové anafylaxe

Data z evropského registru anafylaxí ukazují 1 970 pacientů ve věku < 18 roků, léky byly odpovědné za anafylaxi u 5,12 % dětí, z toho v 50 % byla spouštěčem alergenová imunoterapie (42).

Lékové anafylaxe se u kojenců vyskytují 4–5× méně často než u dětí starších 1 roku. V adolescenci se pak výskyt lékových anafylaxí zdvojnásobuje.

Fatální dětské lékové anafylaxe jsou raritní. Ve francouzském v souboru 1 603 zemřelých na anafylaxi v letech 1979–2011 byly nalezeny pouze u 2,4 % dětí (43).

## Závěr

Pro lékové HSR neexistují globální celopopulační epidemiologické studie verifikované alergologickými testy.

Pro potřeby epidemiologických studií je třeba anamnesticky udávané „alergie na léky“ blíže analyzovat.

Nejčastější kožní manifestací lékové HSR je exantém a urtika.

## LITERATURA

1. Sousa-Pinto B, Fonseca JA, Gomes ER. Frequency of self-reported drug allergy: A systematic review and meta-analysis with meta-regression. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;119(4):362–373.
2. Rebelo-Gomes E, Fonseca J, Araujo L, et al. Drug allergy claims in children: From self-reporting to confirmed diagnosis. *Clin Exp Allergy.* 2008;38(1):191–198.
3. Erkocoglu M, Kaya A, Civelek E, et al. Prevalence of confirmed immediate type drug hypersensitivity reactions among school children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013;24:160–167.
4. Karakas T, Orhan F, Kilic I, et al. Confirmed prevalence of immunoglobulin E mediated drug allergy in 6–17-year-old urban school children in Trabzon, Turkey: a population based study. *Allergy.* 2011;66 Suppl. 94:256.
5. Gamboa PM. The epidemiology of drug allergy-related consultations in Spanish allergology services: *Alergológica* 2005. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2009;19(Suppl.2):45–50.
6. Ibanez MD, Garde JM. Allergy in patients under fourteen years of age in *Alergológica* 2005. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2009;19(Suppl 2):61–68.
7. Moore N, Briffaut C, Noblet C, et al. Indirect drug related costs. *Lancet* 1995; 345:588–589.
8. Budnitz DS, Pollock DA, Weidenbach KN, et al. National surveillance of emergency department visits for outpatient adverse drug events. *JAMA.* 2006;296:1858–1866.
9. Cohen AL, Budnitz DS, Weidenbach KN, et al. National surveillance of emergency department visits for outpatient adverse drug events in children and adolescents. *J Pediatr.* 2008;152:416–421.
10. Moore N, Lécointre D, Noblet C, et al. Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine. *Br J Clin Dermatol.* 2001;145: 667–668.
11. Hunziker T, Künzi UP, Braunschweig S, et al. Comprehensive hospital drug monitoring (CHDM): adverse skin reactions, a 20-year survey. *Allergy.* 1997;52(4):388–393.

12. Thong BY, Leong KP, Tang CY, et al. Drug allergy in a general hospital: results of a novel prospective inpatient reporting system. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;90:342–347.
13. Park CS, Kim TB, Kim SL, et al. The use of an electronics medical record system for mandatory reporting of drug hypersensitivity reaction has been shown to improve the management of patients in the university hospital in Korea. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008;17:919–925.
14. Salvo F, Polimeni G, Cutroneo PM, et al. Allergic reactions to oral drugs: A case/non-case study from Italian spontaneous reporting database (GIF). *Pharmacol Res.* 2008;58:2002–2007.
15. Smyth RM, Grgon E, Kirkham J, et al. Adverse drug reactions in children – a systematic review. *Plos One.* 2012;7(3):e24061.
16. Park JS, Suh DI. Drug Allergy in children: what should we know? *Clin Exp Pediatr.* 2020;63(6):203–210.
17. Lange L, Königsbruggen SV, Rietchel E. Questionnaire-based survey of lifetime-prevalence and character of allergic drug reactions in German children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008;19:634–638.
18. Macy E, Poon KY. Self-reported antibiotics allergy incidence and prevalence: age and sex effects. *Am J Med.* 2009;122:778.
19. Capanoglu M, Erkocoglu M, Kaya A, et al. Confirmation of drug allergy in general pediatrics outpatient clinic. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2022;129(6):784–789.
20. Milosevic K, Malinic M, Plavec D, et al. Diagnosing single and multiple drug hypersensitivity in children: A tertiary care center retrospective study. *Children (Basel).* 2022;9(12):1954.
21. Wawruch M, Zikavska M, Wsolova L, et al. Adverse drug reactions related to hospital admission in Slovak elderly patients. *Arch Gerontol Geriatr.* 2009;48(2):186–190.
22. Yildiz E, Cölkesen F, Arslan S, et al. Allergic diseases in the elderly population: a single – center experience. *Turk J Med Sci.* 2021;51(5):2631–2640.
23. Naldi L, Crotti S. Epidemiology of cutaneous drug-induced reactions. *G Ital Dermatol Venerol.* 2014;149:207–218.
24. Fiszenson-Albala F, Auzevie V, Farinotti R, et al. A 6-month prospective survey of cutaneous drug reactions in a hospital setting. *Br J Dermatol.* 2003;149:1018–1022.
25. Van der Linden PD, Van der Lei J, Stricker BH. Skin reactions to antimicrobial agents in general practice. *J Clin Epidemiol.* 1998;51:703–708.
26. Ibia EO, Schwartz RH, Wiedermann BL. Antibiotic rashes in children: a survey in a private practice setting. *Arch Dermatol.* 2000;136:849–854.
27. Naegele D, Sekula P, Paulmann M, et al. Incidence of epidermal necrolysis: Results of the German Registry. *J Investig Dermatol.* 2020;140(12):2525–2527.
28. Frey N, Jossi J, Bodmer M, et al. The epidemiology of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in the UK. *J Invest Dermatol.* 2017;137:1240–1247.
29. Lebrun-Vignes B. Trends in drug induced Stevens Johnson / Toxic epidermal necrolysis: a 40 years study using VigiBase, the WHO international database. *EAACI Congress, Poster section, Krakow 2021.*
30. Cabanas R, Ramirez E, Sendagorta E, et al. Spanish guidelines for diagnosis, management, treatment and prevention of DRESS syndrome. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2020;30(4):229–253.
31. Chen YC, Chiu HS, Chu CY. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *Arch Dermatol.* 2010;146(12):1373.

32. Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): An original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol.* 2013;169(5):1071–1080.
33. Fernando SL. Acute generalised exanthematous pustulosis. *Australas J Dermatol.* 2012;53:87–92.
34. Velleo-Yagüe E, De la Torre AM, Mohamad OS, et al. Drug triggers and clinic of acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP): A literature case series of 297 patients. *J Clin Med.* 2022;13;11(2):397–419.
35. Panesar SS, Javad S, De Silva D, et al. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. *Allergy.* 2013;68(11):1353–1361.
36. Worm M, Moneret-Vautrin A, Scherer K, et al. First european data from the network of severe allergic reactions (NORA). *Allergy.* 2014;69(10):1397–1404.
37. Hanschmann T, Francuzik W, Dölle-Birke S, et al. Different phenotypes of drug-induced anaphylaxis – Data from European Anaphylaxis Registry *Allergy.* 2022;8:1–13.
38. Francuzik W, Dölle-Birke S, Knop M, et al. Refractory anaphylaxis: Data from the European Anaphylaxis Registry. *Front Immunol.* 2019;18:10:2482.
39. Turner PJ, Gowland MH, Sharma V, et al. Increase in anaphylaxis – related hospitalizations but no increase in fatalities: An analysis of United Kingdom national anaphylaxis data, 1992–2012. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(4):956–963.
40. Mertes PM, Alla F, Tréchet P, et al. Groupe d' Etudes des Reactions Anaphylactoides. Anaphylaxis during anaesthesia in France: an 8 year national survey. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128:366–373.
41. Harper NJ, Cook TM, Garcez T, et al. Anaesthesia, surgery and life-threatening allergic reactions: epidemiology and clinical features in the 6th National Audit Project (NAP6). *Br J Anaesth.* 2018;121:159–171.
42. Grabenhenrich LB, Dölle S, Moneret-Vautrin A, et al. Anaphylaxis in children and adolescents: The European Anaphylaxis Registry. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137:1128–1137.
43. Pouessel G, Clavier C, Labreuche J, et al. Fatal anaphylaxis in France: Analysis of national anaphylaxis data, 1979–2011. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140:610–612.



# IMUNOR<sup>®</sup> 10 mg

## perorální lyofilizát

### TERAPEUTICKÉ INDIKACE

Laboratorně prokázaná  
porucha buněčné imunity

Klinické případy onemocnění  
spojených s poruchou buněčné imunity

Deficience humorální imunity se sníženými  
hladinami imunoglobulinů a recidivujícími infekcemi

Primární imunodeficience s recidivujícími infekcemi  
s průkazem porušené buněčné imunity

Sekundární imunodeficience způsobená  
virovými onemocněními, stavy po operačních  
výkonech, chemoterapii a radioterapii nebo  
po septických stavech

Chronický únavový syndrom  
s poruchou buněčné imunity

Recidivující herpetická onemocnění

Povrchová mykotická onemocnění

Doplňková léčba alergických onemocnění,  
jako je asthma bronchiale



K LÉČBĚ DOSPÝLÝCH  
A DĚTÍ VE VĚKU OD 3 LET

- **VELMI DOBRÁ SNÁŠENLIVOST**
- **PERORÁLNÍ PODÁNÍ**
- **NEOBSAHUJE ŽÁDNÉ POMOCNÉ LÁTKY**

Údaje ze stabilitních studií ukazují,  
že léčivý přípravek je stabilní i při dvoutýdenním  
uchování při teplotě 15 - 25 °C.

**imunita**



**ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU:** Složení: Transferendi factor suillus 10 mg v 1 lahvičce. Léčivou látkou je rozpustný ultrafiltrovaný extrakt připravený z leukocytů periferní krevní (transfer faktor). Jako rozpouštědlo se použije pitná voda. **Léková forma:** Perorální lyofilizát. **Indikace:** Imunodeficience primární (projevy chronických a recidivujících bakteriálních infekcí s průkazem porušené buněčné imunity) i imunodeficience sekundární (při rekonvalescenci po virových onemocněních, stavy po náročných operačních výkonech, po aplikaci chemoterapie a radioterapie, rekonvalescence po septických stavech). Chronické a recidivující infekce obtížně reagující na běžnou léčbu. Chronický únavový syndrom s poruchou buněčné imunity. Recidivující herpetická onemocnění. Doplňková léčba některých alergických onemocnění (asthma bronchiale) k jejich standardní léčbě nebo k další imunoterapii (autovakcíny, hyposenzibilizace). Povrchová mykotická onemocnění. Imunor je indikován k léčbě dospělých a dětí ve věku od 3 let. **Dávkování:** Dávkování pro jednotlivé věkové kategorie se nerozlišuje. Základní kúrou je podání 4 - 6 dávek preparátu podávaných v jednotýdenních intervalech, v případě akutní infekce je možné léčbu rovněž zahájit podáním 2 - 3 dávek v prvním týdnu, s následným podáním dalších dávek v jednotýdenních intervalech. Těžší případy: mezi jednotlivými kúrami navíc kontinuální podávání 1 dávky v jednotýdenních nebo dvoutýdenních intervalech. **Způsob podání:** Obsah 1 lahvičky před použitím rozpustit za mírného protřepávání v pitné vodě po hrdlo lahvičky. Po přidání vody lahvičku opět začátkovat a protřepat, aby se všechny prášek (včetně části prášku, který ulpěl na zátku) dokonale ve vodě rozpustil. Obsah se vypije nalačno, za 1/2 hodiny možno požit lehkou snídani. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku. Těhotenství. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Přípravek je možné podávat pacientům s renální insuficiencí. Léčba Imunorem má být vedena pod dozorem klinického imunologa. **Interakce:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Těhotenství je kontraindikací podání Imunoru. Účinnost a snášenlivost preparátu u kojících žen nebyla dosud ověřena. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Imunor nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** Snášenlivost Imunoru je všeobecně velmi dobrá. Ojedinelé byly pozorovány následující nežádoucí účinky: projevy mírné gastrointestinální nesnášenlivosti (nauzea, pálení v epigastriu, zvracení), svědění, prchavý exantém, únava, ospalost, zvýšené pocení, bolesti hlavy, pocit vnitřního prohřátí. Závažné nežádoucí účinky nebyly pozorovány. **Doba použitelnosti:** V neporušeném obalu 18 měsíců. Po rozpuštění podle návodu se musí přípravek ihned spotřebovat. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte v chladničce při teplotě 2 - 8 °C, lahvičky uchovávejte v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. Léčivý přípravek je stabilní i při dvoutýdenním uchování při teplotě 15 - 25 °C. Přípravek nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti uvedené na obalu. Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí. **Balení:** Skleněná lahvička o objemu 3 ml uzavřená lyofilizační zátkou a šroubovým plastovým uzávěrem. Lahvičky jsou baleny po 4 kusech do papírové krabice. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Immunomedica a.s., Chuderov 118, 400 02 Ústí n. Labem, Česká republika. **Registrační číslo:** 59/516/97-C. **Datum registrace:** 25. 6. 1997. **Datum poslední revize textu:** 10. 8. 2023. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním léku se seznámte s plným zněním Souhrnu údajů o přípravku. Preskripční omezení L/ALG, IMU.

Určeno pro odbornou zdravotnickou veřejnost. Datum přípravy: 08/2024



Distributor v ČR a SR:  
S&D Pharma CZ, spol. s r.o.  
Pisnická 22, 142 00 Praha 4

office@sdpharma.cz  
www.sdpharma.cz



## 2 Klasifikace a patogenetické mechanismy lékových hypersenzitivních reakcí

2

Sáva Pešák

### Úvod

Proč vůbec hypersenzitivní reakce po podání léku vznikají, nedokážeme spolehlivě vysvětlit. Stejně tak nedokážeme vysvětlit, proč tyto reakce vznikají pouze u určitého, konkrétního jedince. Genetické predispozice jsou známy pouze u reakcí na omezený počet léčiv a ani u těchto pacientů neplatí, že pokud se např. jedinec, nesoucí konkrétní alelu HLA systému, setká s určitým lékem, tak musí vždy nutně reagovat. Cílem života je žít, a proto se všechny živé organismy snaží udržet stálost svého vnitřního prostředí. Imunitní systém se ve svém dlouhém, fylogenetickém vývoji vyvinul v nástroj, který se snaží eliminovat podněty, jež rozeznává jako nebezpečné. V roce 2017 našel Meng u všech pacientů léčených beta-laktamem proteinové addukty (sloučenina beta-laktam-protein, u které jsou zachovány všechny atomy, tj. nevznikají žádné vedlejší produkty), ale pouze malá část reagovala klinicky zjevnou hypersenzitivní reakcí (1).

Proč je u někoho lék rozeznán a tolerován, a u jiného vznikne nežádoucí klinická reakce, nedokážeme přesně vysvětlit. Stejně tak nedokážeme vysvětlit, proč může být u někoho intenzita mechanismů, které mají homeostázu udržet, i taková, že je ve svém důsledku pro organismus výrazně škodlivá a mnohdy vede k destrukci. Spolehlivou odpověď na otázku proč tedy neznáme. Pravděpodobně se jedná o multifaktoriální proces, který vzniká za určitých podmínek, okolností, v určitém čase a prostředí.

To, jakým způsobem lék vede k hypersenzitivní reakci, tedy odpověď na otázku jak, se alergologové snaží objasňovat více jak 100 let. Některé patogenetické mechanismy se nám jeví jasné více, jiné méně. Pro reakce na některé léky byly nashromážděny pádné důkazy, většinu reakcí však chápeme pouze ve formě hypotéz, konceptů a modelů, u kterých zůstává řada otázek dosud nezodpovězených. Je potřeba si uvědomit, že stále pracujeme s gaussovským rozložením četnosti znaků a vše, co platilo u našich předchozích pacientů, nemusí být platné u toho, kterého budeme vyšetřovat zítra. Tato kapitola shrnuje poznatky týkající se patogeneze hypersenzitivních reakcí tak, jak je chápeme v naší, aktuální době. Je vhodné si též uvědomit zásadní rozdíl mezi alergeny pylovými, potravinovými či alergeny bodavého hmyzu, jejichž velikost se pohybuje řádově v kilodaltonech, a molekulovou hmotností léků, z nichž naprostá většina jsou molekuly malé o velmi nízké hmotnosti, jak ukazuje [tabulka 2.1a, b](#). Z toho (a dalších vlastností) vyplývají specifika lékových hypersenzitivních reakcí (HSR).

Tab. 2.1a Molární hmotnosti vybraných léků

| Léčivo                    | Molární hmotnost (g/mol) |
|---------------------------|--------------------------|
| alopurinol                | 136                      |
| propofol                  | 178                      |
| kyselina acetylsalicylová | 180                      |
| lidokain                  | 234                      |
| abakavir                  | 286                      |
| benzylpenicilin (PNC-G)   | 334                      |
| karboplatina              | 373                      |
| sufentanyl                | 387                      |
| chlorhexidin              | 505                      |
| rokuronium                | 529                      |
| gadobutrol                | 605                      |
| iomeprol                  | 777                      |

(upraveno podle [37])

Tab. 2.1b Průměrná hmotnost vybraných léků bílkovinné povahy

| Léčivo        | Hmotnost (Da) |
|---------------|---------------|
| streptokináza | 47 286        |
| cetuximab     | 145 781       |
| muromonab     | 146 189       |

(upraveno podle [38])

## 2.1 Klasifikace nežádoucích účinků léčiv

V uplynulých padesáti letech byla vyslovena řada definic, v nichž se jednotliví autoři snažili co nejexaktněji popsat stav, kdy lék vyvolá nežádoucí reakci. Puristicky čistou definici přijala Evropská agentura pro léčivé přípravky (EMA – European medicines agency), která definuje nežádoucí účinky způsobené lékem (ADR – adverse drug reaction) jako „škodlivou a nezamýšlenou reakci na lék“. V roce 1977 navrhli Rawlins a Thompson klasifikaci ADR, která byla v následujících letech různě doplňovaná a rozšiřovaná a která je užitečná, byť s určitými výhradami, dodnes. Základní rozdělení je na typ A (Augmented) a typ B (Bizzare).

- **Typ A** (Augmented) zahrnuje asi 80–90 % reakcí a tyto bývají vyvolány farmakologickým účinkem daného léčiva, většinou jsou závislé na dávce, ovlivněné farmakokinetikou, vzájemnými lékovými interakcemi a různými komorbiditami. Typicky se objevují u předávkování. Tyto reakce se mohou vyskytovat u jakéhokoliv jedince, bývají většinou predikovatelné, příznivě reagují na snížení dávky a jejich mortalita je nízká. Reakce kategorie A bývají zachyceny často již v preklinických a klinických studiích.

- **Typ B (Bizzare)** tvoří asi 10–15 % všech nežádoucích reakcí na léky a rozděluje se dále na reakce s účastí imunologického mechanismu (reakce alergické) a reakce bez účasti imunologického mechanismu (nealergická hypersenzitivita). Reakce typu B nebývají většinou vyvolány farmakologickou vlastností léčiva, jsou převážně nepredikovatelné, příznivě reagují pouze na vysazení léku a mohou být zatíženy i vysokou mortalitou. Obecně bývají označovány jako většinou na dávce nezávislé, ale toto je zavádějící, neboť množství každého léčiva musí vždy překročit určitou prahovou koncentraci, aby se reakce mohla klinicky projevit. Reakce kategorie B se projeví často až v postmarketingových studiích či při klinickém používání, neboť z hlediska četnosti jejich výskytu musí být soubor pacientů velký.

Bližší klasifikaci ADR ukazuje [tabulka 2.2](#) a [obrázek 2.1](#). Tuto klasifikaci nelze považovat za rigidní, neboť členění se může i překrývat.

**Tab. 2.2** Klasifikace nežádoucích reakcí na léky

| Typ – anglický mnemotechnický název | Příklady                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Hlavní rysy                                                                                                           |
|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A – augmented                       | antibiotika – průjem<br>antihistaminika – sedace<br>antidepresiva – suchost úst<br>beta-2-mimetika – třes<br>betablokátory – bronchospasmus<br>cetuximab – kožní reakce<br>digoxin – AVB, poruchy vizu<br>izoniazid – neuropatie<br>opioidy – serotoninový syndrom<br>topické kortikoidy – atrofie kůže<br>inhalační kortikoidy – kandidóza<br>nesteroidní antiflogistika – vředová choroba<br>gastroduodena | vyvolány farmakologickým účinkem léčiva<br>předvídatelné<br>většinou závislé na dávce<br>mortalita nízká              |
| B – bizzare                         | hormonální antikoncepce – porfyrie<br>isofluran, sukcinylcholinjodid – maligní hypertermie*<br>primaquin – anemie*<br>kyselina acetylsalicylová – tinnitus                                                                                                                                                                                                                                                   | bez vztahu k farmakologickému účinku<br>většinou nezávislé na dávce**<br>většinou nepředvídatelné<br>mortalita vysoká |
| C – chronic/continuous              | kortikoidy – suprese hypotalamo-pituitární-adrenální osy<br>fenacetin – renální papilární nekróza<br>verospiron – gynekomastie                                                                                                                                                                                                                                                                               | vliv dlouhodobého podávání a/nebo kumulativní dávky                                                                   |
| D – delayed                         | dietylstilbestrol – kancerogeneze, teratogeneze                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | vznikají po určité době po expozici<br>většinou závislé na dávce a času                                               |



| Typ – anglický mnemotechnický název | Příklady                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Hlavní rysy                                                                   |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| E – end of treatment                | antiepileptika – křeče<br>betablokátory – vzestup tepové frekvence a krevního tlaku<br>kortikoidy – akutní adrenální krize<br>opiáty – abstinenční příznaky                                                                                                                                   | většinou vznikají při vysazení či v krátké době po vysazení                   |
| F – failure of therapy              | antibiotika – vznik rezistence<br>chemoterapeutika – vznik rezistence                                                                                                                                                                                                                         | většinou závislé na dávce                                                     |
| G – genetic                         | cytochrom P450, N-acetyltransferáza –<br>izoniazid-hepatotoxicita, pseudocholinesteráza –<br>sukcinylcholin – apnoe<br>TPMT – azathioprin – myelosuprese<br>UGT1A1 – irinotecan – neutropenie<br>SLC01B1 – simvastatin – rabdomyolýza<br>HLA antigeny – alopurinol, karbamazepin –<br>SJS/TEN | abnormální metabolismus<br>atypická vazba léčiva v důsledku vrozených faktorů |

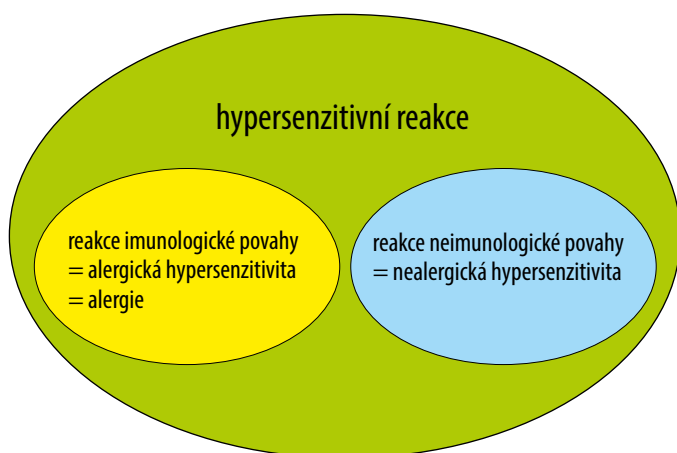
\* Řazení do typu B je diskutabilní, maligní hypertermie je autozomálně dominantní dědičná mutace ryanodinového receptoru RYA1, hemolytická anemie po podání antimalarik je důsledkem X-vázaného deficitu glukóza-6-fosfádehydrogenázy.

\*\* Mezi výjimky patří některé kožní reakce IV. typu, vakcinace, indukce lékové tolerance.

(upraveno podle [1–6])

AVB – atrioventrikulární blok (áda), SJS/TEN – Stevensův–Johnsonův syndrom / toxická epidermální nekrolýza, SLC01B1 – člen rodiny transportérů organických aniontů v rozpouštědle, TPMT – tiopurin metyltransferáza, UGT1A1 – uridin difosfát glukuronosyltransferáza A1A

Do typu B se řadí lékové hypersenzitivní reakce. Hypersenzitivita je definována jako objektivně reprodukovatelné příznaky nebo symptomy, které vznikly v důsledku



**Obr. 2.1** Grafické znázornění základního rozdělení hypersenzitivních reakcí  
(upraveno podle [39])

expozice definovanému vyvolávajícímu stimulu, a to v dávce, která je normální osobou tolerována.

Lékové hypersenzitivní reakce jsou nežádoucí účinky farmakologického přípravku (včetně účinných a pomocných látek), které se podobají alergickým reakcím.

Alergie je hypersenzitivní reakce, která je iniciovaná specifickým imunitním mechanismem, jenž zahrnuje zachycení léku jako antigenu, jeho zpracování a předložení. O alergii na určitý lék můžeme mluvit teprve tehdy, když tento imunitní mechanismus prokážeme. Vzhledem k tomu, že na počátku vyšetření je mechanismus často nejistý, je vhodnější používat širší termín léková HSR a termín alergie použít, když máme jednoznačný důkaz. Bohužel u řady reakcí nejsme schopni alergický mechanismus spolehlivě ani prokázat, ani vyloučit.

Léková hypersenzitivní reakce je tedy zastřešujícím pojmem, který v sobě ukrývá alergickou hypersenzitivitu a nealergickou hypersenzitivitu. Pod nealergickou hypersenzitivitu zařazujeme p-i koncept a pseudoalergie, při kterých dochází k přímé vazbě léku na imunitní receptory (TCR, HLA), ovlivnění enzymů nebo receptorů buněk účastnících se zánětu. Klinicky se nealergická hypersenzitivita podobá hypersenzitivě alergické (1–6).

## 2.2 Klasifikace lékových hypersenzitivních reakcí

Univerzální klasifikace lékových hypersenzitivních reakcí neexistuje. Pro didaktické účely se nejvíce osvědčilo dělení dle Coombse a Gella, zatímco v klinické praxi kombinace s dělením dle doby vzniku (7). Jiná dělení slouží autorům ke zdůraznění určité vlastnosti, např. rozdělení on/off target, alergické/nealergické reakce, dle frekvence výskytu aj.

### 2.2.1 Klasifikace dle Coombse a Gella

Původní rozdělení pochází z roku 1963, kdy na všechny nízkomolekulární látky bylo pohlíženo jako na hapteny. V době vzniku této klasifikace podstata nehaptenových mechanismů ještě nebyla známa. Pro potřeby vyšetřování lékových hypersenzitivních reakcí je přínosná, neboť přiřazuje klinický fenotyp imunitnímu mechanismu, a tím vede k volbě správné strategie testování. Řada autorů se pokoušela toto rozdělení doplňovat a upřesňovat dle aktuálních poznatků. Největším přínosem bylo zavedení subtypů A–D pro buněčné reakce (8). Rozdělení dle Coombse a Gella ukazuje [tabulka 2.3](#).

#### Reakce I. typu

Pro reakce I. typu je nutný vznik protilátek třídy IgE. Ve fázi senzibilizace dochází k rozpoznání komplexu haptenu-makromolekula, jeho opracování profesionálními APC buňkami a následné prezentaci spolu s MHC II a kostimulačními signály T-lymfocyty. Toto vyvolá proliferaci a diferenciaci specifických klonů Th2 lymfocytů, které pomocí IL-4, IL-5 navodí v B-lymfocytech tvorbu IgE. Tím, jak postupně narůstá hladina specifického IgE, dochází k postupnému obsazování volných receptorů pro IgE, zejména vysokoafinitního FcεRI na žírných buňkách a bazofilech. Tento postupný nárůst vede k dočasné fyziologické anergii. Buňka je

2 **Tab. 2.3** Klasifikace hypersenzitivních reakcí dle Coombse a Gella

| Typ                                                         | I                                                                                                                | II                                            | III                                                   | IVa                                                     | IVb                                                   | IVc                                                          | IVd                                                      |
|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| <b>Interval od začátku reakce do dosažení jejího maxima</b> | časná fáze: sekundy až minuty<br>pozdní fáze: 8–12 hodin                                                         | hodiny až 1 den                               | 3–10 hodin                                            | 24–72 hodin                                             | 24–72 hodin                                           | 24–72 hodin                                                  | 24–72 hodin                                              |
| <b>Reaktant</b>                                             | IgE                                                                                                              | IgG<br>IgM                                    | IgG<br>IgM                                            | Th1<br>IFN $\gamma$                                     | Th2<br>IL-4, IL-5,<br>IL-13<br>eotaxin                | CTL                                                          | Th17<br>IL-8, IL-17<br>GM-CSF                            |
| <b>Efektorový mechanismus</b>                               | žírná buňka<br>bazofil                                                                                           | komplement<br>fagocytující<br>buňky<br>NK     | komplement<br>fagocytující<br>buňky                   | makrofágy<br>TNF $\alpha$                               | eozinofily<br>žírné buňky                             | CTL<br>perforin<br>granulyzin<br>granzym B<br>Fas/FasL       | neutrofil                                                |
| <b>Odpověď na intradermálně podaný antigen</b>              | pupen a zarudnutí                                                                                                | lýža<br>nekróza                               | erytém<br>edém                                        | erytém<br>indurace                                      | erytém<br>indurace                                    | erytém<br>indurace                                           | erytém<br>indurace                                       |
| <b>Histologie</b>                                           | degranulované žírné buňky<br>buněčný infiltrát<br>včetně neutrofilů                                              | protilátky<br>komplement<br>neutrofil         | akutní<br>zánětlivá<br>reakce<br>zejména<br>neutrofil | lymfocyty<br>monocyty                                   | lymfocyty<br>eozinofily                               | lymfocyty                                                    | lymfocyty<br>neutrofil                                   |
| <b>Příklady</b>                                             | erytém<br>urtika<br>angioedém<br>projevy respirační<br>gastrointestinální<br>anafylaxe                           | DIIHA<br>DIIT<br>IDIAG/IDIAN                  | sérová<br>nemoc<br>vaskulitidy                        | FDE<br>CD                                               | DRESS<br>DILI<br>MPE                                  | SJS/TEN<br>CD<br>DILI<br>exantémy<br>bulózní<br>a pustulární | AGEP                                                     |
| <b>Nejčastější spouštěče</b>                                | antibiotika<br>periferní<br>myorelaxancia<br>monoklonální<br>protilátky<br>některá nesteroidní<br>antiflogistika | penicilin<br>NSAID<br>chinidin<br>prokainamid | $\beta$ -laktamy<br>sulfonamidy<br>NSAID<br>mAbs      | sulfonamidy<br>tetracyklin<br>metamizol<br>karbamazepin | alopurinol<br>dapson<br>sulfonamidy<br>antiepileptika | alopurinol<br>sulfonamidy<br>nevirapin<br>oxicamy            | $\beta$ -laktamy<br>makrolidy<br>diltiazem<br>chlorochin |

(upraveno podle [5, 6, 18, 23])

AGEP – akutní generalizovaná exantematózní pustulóza, CD – kontaktní dermatitida, CTL – cytotoxické T-lymfocyty, DIIHA – léky indukovaná hemolytická anémie, DIIT – léky indukovaná imunitní trombocytopenie, DILI – léky indukované poškození jater, DRESS – léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky, FDE – fixní léková erupce, GIT – gastrointestinální trakt, GM-CSF – faktor stimulující kolonie granulocytů a makrofágů, IDIAG – idiosynkratická agranulocytóza vyvolaná léky, IDIAN – idiosynkratická neutropenie vyvolaná léky, IgE – imunoglobulin E, IgG – imunoglobulin G, IgM – imunoglobulin M, IL – interleukin, IFN $\gamma$  – interferon  $\gamma$ , mAbs – monoklonální protilátky, MPE – makulopapulózní exantém, NK – přirození zabijáci, NSAID – nesteroidní protizánětlivé léky, SJS/TEN – Stevensův–Johnsonův syndrom / toxická epidermální nekrolýza, Th1, Th2 – pomocné lymfocyty, TNF $\alpha$  – tumor nekrotizující faktor  $\alpha$

sice senzibilizována, ale nereaguje. Pokud dojde na určitou dobu ke snížení hladiny léku (snížení, vysazení), stav této fyziologické anergie pomine a buňka na kontakt s lékem zareaguje aktivací a degranulací. V této efektorové fázi již stačí, aby k vyvolání reakce byl lék na makromolekulární nosič navázán slabými nekovalentními vazbami (5).

Signální kaskáda začíná přemostěním sousedních molekul IgE. Tím se do těsného kontaktu dostanou s IgE receptorem asociované intracelulární kinázy Lyn, které se tím aktivují a fosforylují aktivační sekvence ITAM, které vedou k aktivaci Syk kinázy a fosfolipázy- $\gamma$ 1, která fosforyluje membránově vázaný fosfoinositoldifosfat na inositoltrifosfat (IP3) a diacylglycerol (DAG). IP3 a DAG fungují jako druzí poslové, kteří vyvolají změny v koncentraci  $\text{Ca}^{2+}$  a aktivaci proteinkinázy C.

Toto vyvolá splývání granul do větších celků nepravidelného tvaru a jejich preformovaný obsah (histamin, heparin, tryptáza, chymáza aj.) se procesem exocytózy uvolňuje vně buňky. V řádu minut fosfolipáza A2 začne odbourávat membránové lipidy a přeměňovat je na kyselinu arachidonovou, z níž začnou činností cyklooxygenázy a lipxygenázy vznikat prostaglandiny a leukotrieny (PGD2, PGE2, LTC4, LTD4, LTE4). V řádu hodin se začnou syntetizovat *de novo* cytokiny a chemokiny (PAF, IL-1, IL-4, IL-5, GM-CSF, TNF $\alpha$ ). Uvolnění těchto mediátorů způsobuje typické příznaky časných reakcí: zvýšenou cévní permeabilitu, vazodilataci a bronchokonstrikci.

Degranulace cestou IgE je oproti MRGPRX2 pomalejší a trvá déle, až 30 minut. Uvolňuje se při ní více PGE2, cytokinů a VEGF. K vyvolání degranulace cestou IgE je dostačující malá dávka nebo nízká koncentrace léku a klinická reakce je prolongována a robustnější.

Léková hypersenzitivní reakce mediovaná cestou IgE byla prokázána u antibiotik, zejména beta-laktamů, chinolonů; dále u svalových relaxancií; chlorhexidinu; latexu; monoklonálních protilátek – infliximabu, cetuximabu; propylfenazonu; chemoterapeutik – karboplatiny, oxaliplatiny; opiátů a opioidů – morfinu, sufentanilu, radiokontrastních látek (9, 10).

## Reakce II. typu

Lék vyvolá hapténovým mechanismem tvorbu protilátek třídy IgM a IgG. Po navázání těchto protilátek na antigen na buněčném povrchu může dojít k aktivaci komplementu klasickou cestou s tvorbou komplexu atakujícího membrány, která vede k lýze buňky, a/nebo se na Fc část protilátky svým Fc receptorem naváží NK buňky a lymfocyty, které buňku lyzují, nebo makrofágy, které buňku fagocytují.

Mechanismus cytotoxických reakcí se uplatňuje při vzniku dyskrazii červených krvinek, destiček a neutrofilů:

Lékem indukované imunitní hemolytické anemie (DIIHA – drug-induced immune hemolytic anemia), lékem indukované imunitní trombocytopenie (DIIT – drug-induced immune thrombocytopenia) a lékem indukované agranulocytozy/neutropenie (IDIAG/IDIAN – idiosyncratic drug-induced agranulocytosis/neutropenia) (11–13).

Didaktickým příkladem hapténové reakce II. typu je hemolytická anemie indukovaná penicilinem, která byla popsána již v roce 1966. Penicilin se jako haptén naváže na povrch erytrocytu, komplex penicilin-erytrocyt vyvolá tvorbu IgG protilátek. Erytrocyty potažené protilátkou jsou následně sekvestrovány ve slezině s projevy hemolýzy (12).

**Reakce III. typu**

Tyto reakce jsou způsobeny nejčastěji protilátkami IgG, méně IgM, které vážou lék jako antigen za vzniku imunokomplexu. V závislosti na velikosti, množství, struktuře, vzniku v nadbytku antigenu či protilátky, faktorech, jež určují jejich solubilitu, se mohou imunokomplexy deponovat v tkáních, kde se na Fc části protilátek vážou Fc receptory fagocytujících buněk nebo mohou aktivovat komplement. Aktivace komplementu atrahuje neutrofile a spouští zánětlivou reakci. Imunokomplexy se nejčastěji usazují v ledvinách, kde vyvolávají glomerulonefritidy, na povrchu endoteliálních buněk se vznikem vaskulitidy a v synoviích se vznikem artritidy.

Typickým představitelem imunokomplexové reakce je sérová nemoc (serum sickness) po podání xenogenního, např. koňského séra při léčbě záskrtu. V tomto případě je antigenem protein, který vyvolává velmi dobrou protilátkovou odpověď. Látky nebílkovinné povahy jsou pro tvorbu protilátek v míře dostatečné k vyvolání sérové nemoci daleko slabším antigenem, proto vyvolávají projevy pouze vzácně a většinou s mírnější intenzitou, označují se jako serum sickness-like reactions (SSLR). Mezi nejčastější spouštěče patří penicilin, cefalosporiny, ciprofloxacin, sulfonamidy, teracyklin, linkomycin, metronidazol, griseofulvin, alopurinol, karbamazepin, fenytoin, NSAID, kaptopril, halotan, soli zlata, thiouracil. Aktuálně je SSLR považováno za onemocnění nejasné příčiny, etiologicky bez účasti imunokomplexů. Mezi látky bílkovinné povahy, které byly v současnosti popsány jako spouštěče sérové nemoci, patří: monoklonální protilátky, vakcíny včetně specifické imunoterapie, antitoxiny, streptokináza (14).

Lékem indukované vaskulitidy byly popsány po podání beta-laktamů, zejména amoxicilinu, kotrimoxazolu, tamoxifenu, NSAID, monoklonálních protilátek (15).

Limitovanou formou vaskulitidy je Arthusova reakce, která byla popsána po parenterálním podání vakcín (16).

**Reakce IV. typu**

Reakce IV. typu jsou mediovány lékově specifickými T-lymfocyty. Komplex haptenu-antigen je opracován a prezentován na povrchu APC spolu s kostimulačními signály T-lymfocytům. Při nehaptenovém mechanismu dochází k iniciaci přímo. Dle typu T-lymfocytů a efektorových drah rozeznáváme u těchto reakcí čtyři podskupiny.

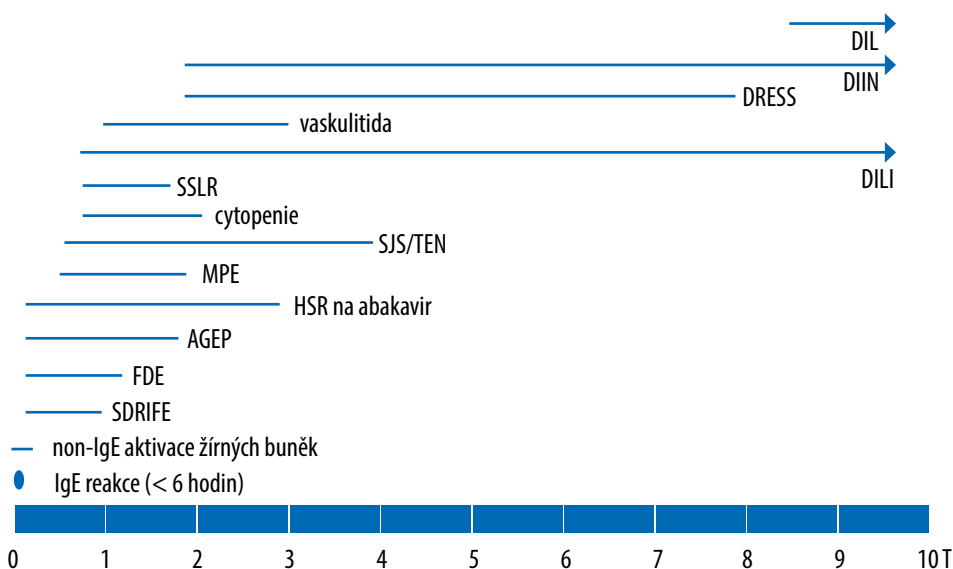
- **Typ IVa**, při kterém dochází k aktivaci lymfocytů Th1 uvolňujících IFN $\gamma$ , TNF $\beta$ , které aktivují makrofágy a vedou k produkci TNF $\alpha$ . Tento mechanismus vede k rozvoji kontaktní dermatitidy či fixní lékové erupce.
- **Typ IVb**, při kterém jsou aktivovány lymfocyty Th2, které uvolňují IL-4, IL-5, IL-13, eotaxin a aktivují eozinofily a žírné buňky. Tímto mechanismem se rozvíjí syndrom DRESS/DiHS, makulopapulózní exantém s eozinofilií.
- **Typ IVc**, při kterém cytotoxické lymfocyty uvolňují perforin, granulyzin a granzymy a zapojují mechanismus Fas/FasL. Mechanismy této dráhy stojí za rozvojem Stevensova-Johnsonova syndromu / toxické epidermální nekrolýzy, makulopapulózního exantému, kontaktní dermatitidy, lékem indukovaných hepatitid.
- **Typ IVd**, při kterém subset Th17 lymfocytů uvolňuje IL-8 a GM-CSF, jež vedou k aktivaci neutrofilů. Tento mechanismus se uplatňuje u akutní generalizované exantematózní pustulózy.

Pozdní kožní lékové hypersenzitivní reakce se objevují většinou mezi 7.–21. dnem, při reexpozici se tato doba výrazně zkracuje i na 1–2 dny. Pacienti mohou recidivovat i po řadě roků v závislosti na stavu paměťových lymfocytů (17, 18).



## 2.2.2 Dle doby vzniku

Dle doby vzniku rozdělujeme reakce na časné (IR – immediate reaction), vznikající během minut až hodin (typicky do 1 hodiny), a pozdní (nonimmediate reaction, NIR), vznikající během několika hodin až dnů. Za časnou lze arbitrárně považovat reakci vzniklou do 6 hodin. Smyslem tohoto rozdělení je odlišit reakce, u kterých hrozí rozvoj anafylaxe, a tedy jsou potenciálně život ohrožující, a to rychle (reakce časné), od reakcí, které vedou k ohrožení života pouze vzácně a pomaleji (reakce pozdní). Mezi 1–6 hodinami může docházet k časovému překrývání. Z mastocytů se mohou uvolňovat cytokiny, které nejsou skladovány v granulích jako preformované, ale jsou nově syntetizované, a tato syntéza *de novo* zabere určitý čas (pozdní fáze časné odpovědi, tzv. late). Navíc i léčivu, které vyvolá IgE mediovanou anafylaxi, může několik hodin trvat, než se z určitého kompartmentu dostane do systémového oběhu, a naopak reakce mediované lymfocyty se mohou projevovat dříve, zejména při opakovaném podání léku (tzv. akcelerované reakce). Klasifikace reakce na základě doby vzniku v tomto časovém rozmezí nemusí být tedy zcela přesná. Dobu vzniku jednotlivých klinických fenotypů ukazuje [obrázek 2.2](#).



**Obr. 2.2** Časová osa vybraných lékových hypersenzitivních reakcí

Obrázek znázorňuje obvyklou dobu od podání léku do výskytu příznaků.

(upraveno podle [5, 41, 42])

AGEP – akutní generalizovaná exantematózní pustulóza, DIIN – léky indukovaná intersticiální nefritida, DIL – léky indukovaný lupus, DILI – léky indukované poškození jater, DRESS – léková reakce s eozinofilii a systémovými příznaky, FDE – fixní lékové erupce, HRS – hypersenzitivní reakce, IgE – imunoglobulin E, MPE – makulopapulózní exantém, SDRIFE – symetrický, léky navozený intertriginózní a flexurální exantém, SJS/TEN – Stevensův–Johnsonův syndrom / toxická epidermální nekrolýza, SSLR – reakce podobné sérové nemoci, T – týden

**Pozn:** Při opakovaném podání léku se doba do výskytu příznaků většinou zkracuje, např. MPE se vyskytne již za 1–4 dny, FDE za 30 minut až 8 hodin, u řady reakcí tato doba není známa.

## 2.3 Patogenetické mechanismy

### 2.3.1 Hypotéza haptenu/prohaptenu

Naprostá většina léků a jejich metabolitů jsou malé molekuly o velikosti do 1 000 daltonů. Tato hmotnost je však příliš malá na to, aby mohly samy vyvolat imunitní odpověď. Tuto odpověď jsou schopny vyvolat, pokud se naváží na nějakou makromolekulu v séru, např. albumin či transferin, nebo na bílkovinu vázanou na buněčném povrchu, např. integrin, za vzniku komplexu haptenu-protein. K primárnímu navázání dochází rychle, uplatňují se slabé vazby pomocí vodíkových můstků, elektrostatické interakce a van der Waalsovy síly. Následuje zesílení pevnou kovalentní vazbou mezi reaktivní částí léku a proteinu. Tato vazba změní strukturu proteinu, je modifikován na nový antigen, na protein, vůči kterému nebyla nastolena tolerance (antigenicita komplexu haptenu-protein). Kovalentní vazby vznikají mezi lékem a pro lék specifickou aminokyselinou, např. pro beta-laktamy je to lyzin. Jelikož zastoupení lyzinu je frekventní, k vazbě dochází na mnoha místech, a vzniká tak celá řada neoantigenů. Kovalentní vazba je natolik silná, že vydrží intracelulární zpracování. Výsledné konjugáty jsou následně prezentovány imunokompetentním buňkám celou řadou HLA molekul na antigen prezentujících buňkách v sekundárních lymfatických orgánech, které přidají druhý signál, a tím se spouští adaptivní odpověď (imunogenicita komplexu haptenu-protein). Její rozvoj vyžaduje určitý čas, než vznikne pevný komplex haptenu-protein, než dojde k jeho zpracování antigen prezentujícími buňkami a než dojde ke klonální expanzi lymfocytů do množství, jež je schopno vyvolat klinickou reakci. Čím více je prezentováno nových antigenních determinantů, tím více vstupuje do reakce prekurzorových buněk, a tím rychleji dojde ke klinicky zjevné reakci.

Na to, jaký typ imunitní odpovědi se vytvoří, má pravděpodobně vliv množství a charakter vzniklého neoantigenu. Pokud vznikl na solubilním proteinu, dominuje B-lymfocytární odpověď s tvorbou IgG/IgE, pokud je neoantigen vázaný na buněčný povrch, pak jde imunitní odpověď cestou T-lymfocytů. Charakter indukce časné a pozdní odpovědi se zásadně liší.

Při časně odpovědi dochází za 5–6 dní k senzibilizaci žírných buněk nově vytvořeným IgE, který se navazuje na povrchu mastocytu na vysokoafinitní receptory. I přes kontinuální podávání léku jeví žírné buňky selektivní neodpovídatost na tento lék. Tato neodpovídatost je ale pouze dočasná. Pokud dojde k vysazení léku, přerušení podávání nebo výraznému snížení dávky, neodpovídatost mizí a po podání běžné dávky dochází k reakci. Typickým příkladem časně haptenuvé reakce je anafylaxe po podání první dávky penicilinu, když tento při předchozí kůře byl tolerován dobře. Doba uplynulá mezi těmito dvěma podáními vedla ke ztrátě neodpovídatosti.

Naproti tomu u pozdní odpovědi T-lymfocyty nejsou nijak tlumeny a zachovávají si stálou reaktivitu, symptomy vznikají při konstantním podávání léku či až po jeho ukončení a jsou závislé na dávce, množství reaktivních T-buněk, jejich migraci do cílového orgánu a afinitě TCR ke komplexům haptenu-peptid, lék-protein. Tato reakce do efektorové fáze přechází kontinuálně. Typickým příkladem T-lymfocytární haptenuvé reakce je pozdní reakce na amoxicilin, kdy ke klinickým projevům makulopapulózního exantému dochází za 6–12 dní.

Léky, které tvoří hapteny, mohou vyvolat jakýkoliv typ odpovědi dle klasifikace Coombse a Gella, reakce jimi způsobené jsou tudíž funkčně heterogenní. Haptenový mechanismus je u nich důležitý pro primární indukci, ale nemusí se vůbec uplatňovat v efektorové fázi. U již senzibilizovaného jedince je k vyvolání časné reakce, cestou přemostění specifického IgE na žírných buňkách, dostačující komplex hapten-protein tvořený slabými vazbami tzv. fake antigen („falešný antigen“ – není schopen vyvolat tvorbu IgE, neboť slabé síly neumožní zpracování a prezentaci, jsou ale dostačující k přemostění IgE). Tento mechanismus bývá někdy udáván jako samostatný model (fake antigen model), aby se zdůraznila právě nekovalentní povaha vazby hapten-protein schopné vyvolat reakci. Pokud bude mít senzibilizovaný jedinec dostatek paměťových T-lymfocytů, k pozdní reakci dochází do 4 dnů (19). Haptenová hypotéza byla propracována zejména pro beta-laktamová antibiotika a reaktivní metabolity sulfametoxazolu.

Některé léky jsou tzv. pro-hapteny, které jsou schopny vazby na makromolekulární nosič až poté, co jsou určitým způsobem metabolizovány – odtud tedy pojmenování hypotézy hapten/prohapten (5, 20).

### 2.3.2 Hypotéza reaktivních metabolitů, hypotéza danger, vliv infekcí

V roce 2017 prokázal Meng tvorbu proteinových adduktů u všech pacientů léčených PNC, ale pouze u malé části došlo k projevům klinické reakce (1). Vazba léku na protein sama o sobě ke vzniku klinické reakce nevede. Pokud je ale lék metabolizován i na reaktivní či cytotoxické metabolity, tak tyto mohou působit nejen haptenovým mechanismem, ale mohou vyvolat v buňce oxidativní stres, její nekrózu/nekroptózu, při které dojde k uvolnění nitrobuňčných molekul, které jsou rozeznány jako signály nebezpečí DAMP, a tím spouštět lékovou hypersenzitivní reakci (DHR). Tato hypotéza vysvětluje vliv druhého signálu a kompartmentalizaci některých DHR. Je-li lék, např. halotan, metabolizován na reaktivní formu v játrech pomocí cytochromu P450, vede k poškození jater (DILI – drug-induced liver injury), je-li lék oxidován na reaktivní formu v neutrofilech jako klozapin, může vést ke vzniku agranulocytózy. Na akumulaci reaktivního/cytotoxického metabolitu v určitém kompartmentu mohou mít vliv i membránové transportéry.

Uvolnění signálu nebezpečí nemusí být vyvoláno pouze lékem, ale i probíhající infekcí nebo základní chorobou např. při cystické fibróze. Molekulární vzory asociované s poškozením (DAMPs – damage associated molecular patterns) indukují tvorbu inflamazomu, tím i prozánětlivých cytokinů a chemokinů, a prozánětlivé prostředí favorizuje rozvoj lékové hypersenzitivní reakce před tolerancí.

Zásadní vliv na rozvoj lékové hypersenzitivní reakce mají virózy, které zvyšují expresi imunitních receptorů TCR, HLA a stejně tak kostimulačních molekul (CD40, CD80, CD86). Stimulace imunitního systému virem většinou vzniku lékové hypersenzitivní reakce předchází. Je-li pacient léčený lékem, který se chová jako hapten, tak při viróze je stejnými antigen prezentujícími buňkami prezentován komplex hapten-peptid i virové antigeny, spolu s kostimulačními molekulami. Kostimulační signály jsou společné, slouží při prezentaci jak viru, tak léku. Tím dojde k aktivaci T-lymfocytů specifických jak pro virus, tak pro lék. Působí-li lék mechanismem p-i, kde dominují slabé vazby s nízkou afinitou, tak viróza tím, že zvyšuje expresi povrchových receptorů, zvyšuje i šanci, že se tyto vazby funkčně uplatní. Reakce na lék

při tomto mechanismu trvá pouze po dobu trvání antigenní stimulace virem. Když viróza odezní, odezní i reaktivita pacienta na daný lék (21, 22). Speciálním případem vztahu virus – hypersenzitivní léková reakce je DRESS, blíže v kapitole 3 Klinické projevy lékových hypersenzitivních reakcí.

### 2.3.3 Koncept farmakologické interakce s imunitními receptory (p-i koncept)

Koncept farmakologické interakce s imunitními receptory předpokládá, že některé léky se vážou nekovalentní vazbou (vodíkové můstky, elektrostatická interakce, van der Waalsovy síly) přímo na imunitní receptory tvořené proteiny – HLA, TCR, a tato interakce vede k T-lymfocytární odpovědi, která může mít rysy hypersenzitivity anebo aloimunní anebo autoimunitní reakce. Při těchto reakcích se uplatňují lymfocyty CD4+, CD8+ nebo i dvojité pozitivní CD4+8+. Lék se může vázat na HLA nebo na TCR nebo na oba receptory. Tyto reakce bývají závislé na místě a orientaci vazby, afinitě, s jakou se lék váže, a na stavu aktivace T-lymfocytu (23).

#### Reakce p-i s molekulami HLA

Tato hypotéza byla formulovaná z důvodu, že některé reakce jsou limitovány pouze na nositele konkrétního HLA znaku. Určitý lék se váže pouze na určitou molekulu HLA, jak ukazuje [tabulka 2.4](#) (5).

**Tab. 2.4** Vybrané typické asociace lékových hypersenzitivních reakcí s HLA alelami

| Lék                   | HLA     | Projevy                               |
|-----------------------|---------|---------------------------------------|
| abakavir              | B*57:01 | kožní, gastrointestinální, respirační |
| alopurinol/oxipurinol | B*58:01 | MPE, DRESS, SJS/TEN                   |
| dapson                | A*13:01 | DRESS, SJS/TEN, DILI                  |
| fenytoin              | B*15:02 | SJS/TEN                               |
| flukloxacilin         | B*57:01 | DILI                                  |
| karbamazepin          | B*15:02 | SJS/TEN                               |
|                       | B*15:11 | SJS/TEN                               |
|                       | A*31:01 | MPE, SJS/TEN                          |

(upraveno podle [18, 40])

DILI – léky indukované poškození jater, DRESS – léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky, HLA – lidské leukocytární antigeny, MPE – makulopapulózní exantém, SJS/TEN – Stevensův–Johnsonův syndrom / toxická epidermální nekrolyza

#### Autoimunitní reakce

Modelovým lékem pro tuto formu reakce je antivirotikum abakavir, které bylo zavedeno do léčby HIV onemocnění v roce 1997. Abakavir se v endoplazmatickém retikulu naváže do F-kapsy HLA-B\*57:01, ta se stane menší a neumožní vazbu svých přirozených ligandů, ale pouze peptidů s menšími aminokyselinami, které jsou následně prezentovány na povrchu antigen prezentujících buněk, rozeznány jako tělu nevlastní a vedou ke klinické autoimunitní reakci. Někdy je tento mechanismus řazený jako samostatná jednotka jako tzv. alterovaný peptidový repertoár. Vazba abakaviru vyvolá asi 20–25% změnu v zastoupení prezentovaných peptidů. Stejným mechanismem působí karbamazepin-10,11-epoxid alteraci peptidů při vazbě na HLA-B\*15:02 (5).

**Aloimunní reakce**

Vazba léku alteruje komplex HLA-peptid a toto vede ke změně vlastního HLA receptoru, který je následně rozeznáván jako tělu nevlastní. Tento mechanismus byl prokázán u sulfametoxazolu, chinolonů, lidokainu a některých radiokontrastních látek (5).

**Reakce p-i s receptorem lymfocytů (TCR)**

Modelovým lékem pro tyto reakce je sulfametoxazol, který se váže mimo vazebné místo pro peptid, na určitou, konkrétní část TCR, což vede ke změně TCR, která zesiluje reaktivitu na peptid prezentovaný HLA. Tímto mechanismem reagují i chinolony a lidokain.

P-i koncept je důležitým můstkem, který propojuje farmakologii s imunologií. Tyto reakce bývají většinou závislé na dávce, a pokud se podaří odhalit cílový receptor, z nepredikovatelných reakcí se stávají predikovatelné. P-i koncept je též vysvětlením, proč některé léky (abakavir, antiepileptika) nejsou schopny vyvolávat anafylaxi. Farmakologická vazba na TCR nebo HLA nemá anafylaktogenní potenciál. Mezi dosud nevyjasněné otázky patří, proč lék uplatňující se p-i mechanismem, např. alopurinol, vyvolá u jednoho pacienta s identickou alelou HLA makulopapulózní exantém, u jiného DRESS a u dalšího se projeví jako SJS/TEN, stejně tak nevyjasněná zůstává problematika kostimulace a stavu preaktivace T-lymfocytu (5).

**2.3.4 Pseudoalergické reakce****Přímá aktivace bazofilu a žírné buňky**

Za přímou aktivaci se považuje taková, která není mediována cestou specifických protilátek.

**Aktivace anafylatoxiny**

Nejstarším prokázaným mechanismem, který vede touto cestou k aktivaci žírné buňky, je navázání anafylatoxinů C3a, C5a na specifické receptory, které jsou svázané s G-proteiny a vedou k aktivaci kináz, aktivaci buňky a její degranulaci. Tento mechanismus se uplatňuje u léků, které jsou schopny aktivovat komplement, popsán byl např. u některých reakcí na radiokontrastní látky.

**Aktivace MRGPRX2**

Recentně je výzkum zaměřený především na reakce mediované cestou aktivace MRGPRX2 (receptor X2 spojený s G-proteinem, mas related G-protein coupled receptor X2).

MRGPRX2 je transmembránový receptor, který slouží k zachytávání endogenních a exogenních signálů a jejich převodu do nitra buňky pomocí spřaženého G-proteinu. Patří do rodiny MRGPRX, z nichž byly u lidí popsány receptory (X1–X4), a tato je součástí superrodiny receptorů spřažených s G-proteinem (GPCR – G-protein-coupled receptor). Jeho výskyt na lidských žírných buňkách byl popsán teprve v roce 2006. V klidových bazofilech se vyskytuje intracelulárně, na povrchu je jeho denzita nesmírně nízká, zvyšuje se však po aktivaci (24). Německá studie jej prokázala i na eozinofilech, dosud však nebyla provedena konfirmace (25). S vysokou denzitou je zastoupen na mastocytech kůže a tukové tkáni, zatímco plicní a střevní jej exprimují

variabilně a méně. Jedná se o receptor s nízkou afinitou a velmi nízkou selektivitou, který vyžaduje vysoké koncentrace ligandu. Přirozeně váže řadu endogenních látek jako substanci P, vazomotorní intestinální peptid VIP, major basic protein MBP či eozinofilní peroxidázu a je součástí drah ovlivňujících bolest, svědění a neuroinflamaci. Z léků, které způsobují reakce cestou MRGPRX2, byly prokázány: fluorochinolony, vankomycin, svalová relaxancia, opiáty, antidepresiva, radiokontrastní látky, icatibant, cetorelix, leuprolid, sinomenin. Za vazebný epitop je u některých léků považován tetrahydroizochinolinový motiv (THIQ). Tím, že jsou nutné pro aktivaci receptoru vysoké koncentrace léku, tak typicky vyvolává reakce typu „injection site reaction“ (reakci v místě injekční aplikace), s projevy erytému, edému a pruritu.

Aktivace cestou MRGPRX2 nevyžaduje předchozí senzibilizaci, jedná se o nespecifický mechanismus. Vazba léku na receptor cestou spráženého G-proteinu ovlivní fosfolipázu C $\beta$  a následně cestou druhých posílů je ovlivněna koncentrace intracelulárního Ca<sup>2+</sup> a spuštěna aktivace a degranulace. Degranulace je velmi rychlá, na povrch se dostává obsah jednotlivých granúl, která jsou malá a pravidelného tvaru, na rozdíl od IgE mediované reakce, která je pomalejší a při které nejdříve granula v cytoplazmě splývají do větších a teprve ta jsou transportována vně buňky.

Některé léky mohou indukovat jak IgE, tak MRGPRX2 aktivaci a degranulaci žírných buněk. Německými autory bylo prokázáno, že signály jdoucí z drah IgE a MRGPRX2 na vyvolání exocytózy granúl působí aditivně (26).

Při reakcích mediováných MRGPRX2 hrají výraznou roli komorbidit, jako jsou probíhající infekce, prurigo či chronická spontánní urtika (CSU). V souboru pacientů léčených vankomycinem, kteří při infektu prodělali reakci typu red man syndrom (RMS), po rekonvalescenci na podaný vankomycin nereagoval žádný. U pacientů s chronickou spontánní urtikarií byla prokázána vyšší exprese MRGPRX2 a vyšší odpověď na atakurium oproti zdravým kontrolám.

Aktivace MRGPRX2 neaktivuje žádný specifický faktor, ať již buněčný, či sérový, podle kterého by bylo možné určit, že reakce způsobená lékem probíhala právě touto cestou. Určitou možností, jak diferencovat mezi IgE a MRGPRX2 reakcemi, by bylo u prokazatelně nesenzibilizovaného pacienta hodnocení délky trvání kožních projevů, která u MRGPRX2 je kratší než u IgE. V současné době je tak možné se o diagnostiku pokusit pouze per exclusionem s vědomím všech úskalí (senzitivita a specifita testů *in vitro* a *in vivo*), které toto s sebou nese. Na úrovni současných poznatků a technických možností tak jasná diagnostika reakcí mediováných MRGPRX2 zůstává spíše „lákavým přáním“.

Řada průkazů o zapojení MRGPRX2 do lékových hypersenzitivních reakcí pochází ze zvířecích modelů či studií *in vitro* prováděných na buněčných liniích. K validnímu zhodnocení jeho významu bude potřeba dalších studií, zaměřených zejména na genové polymorfismy a mutace typu gain-of-function, neboť u celé rodiny MRGPR jsou nalézány četné přirozeně se objevující mutace (27).

### Pseudoalergické reakce způsobené aktivací komplementového systému

Komplementový systém je fylogeneticky starý obranný mechanismus, jehož aktivace se začíná vazbou iniciálních složek na protilátky nebo na různé povrchy. Pokud léky dokáží vyvolat tvorbu protilátek (alergická reakce, imunitní mechanismus) a tyto jsou schopny reagovat s lékem za vzniku imunokomplexu, může na těchto protilátkách, pokud jsou schopny fixovat komplement, dojít k jeho aktivaci klasickou cestou,

za tvorby C3a a C5a, které jsou silnými anafylatoxiny. Tyto štěpy přes své receptory způsobí aktivaci mastocytů, bazofilů, makrofágů, endoteliálních buněk a buněk hladké svaloviny, která může vyústit v klinickou reakci, jež nelze odlišit od IgE mediované reakce. Tento mechanismus byl popsán u anafylaxi po opakovaném podání dextranu, kde došlo k indukci tvorby IgG protilátek a následné tvorbě imunokomplexů. K aktivaci komplementu může dojít i bez tvorby imunokomplexů (pseudoalergická reakce, neimunitní mechanismus). Toto se stává při reakcích na radiokontrastní látky, polyetylglykol a na léky, které jsou solubilizované ve formě terapeutických lipozomů (doxorubicin) či využívají excipienty na lipidové bázi, jako např. paklitaxel nebo propofol. Přesný mechanismus těchto reakcí znám není, zvažovány jsou faktory jako velikost částic, jejich složení, povrchový náboj či rychlost podání. Pro tyto pseudoalergické reakce se používá označení CARPA (complement activation-related pseudo-allergy) (28).

### **Přímá aktivace faktoru XII**

Přímá aktivace faktoru XII byla popsána při reakcích, které se vyskytly v USA v letech 1997–1998 způsobených chondroitinem s vysokým obsahem sulfátu, kterým byl kontaminován heparin (29).

### **Extravazace tekutiny mechanismem RhoA/ROCK**

Recentně byl na zvířecím modelu prokázán mechanismus extravazace tekutiny cestou aktivace RhoA/ROCK po podání penicilinu, paklitaxelu a několika preparátů tradiční čínské medicíny. RhoA (Ras homolog A) je GTPáza, která aktivuje kinázu ROCK (Rho-associated kinase). Tento mechanismus hraje roli u řady buněčných procesů jako proliferace, motilita a permeabilita. Otok vzniklý tímto mechanismem se objevoval při podání léku bez předchozí senzibilizace, byl závislý na dávce a bylo možné jej atenuovat podáním inhibitorů RhoA/ROCK (30).

Je možné, že tímto mechanismem by se dala vysvětlit řada časných lékových hypersenzitivních reakcí projevujících se již při prvním podání příznaky hyperpermeability. Bližší objasňování tohoto mechanismu bude vyžadovat další studie.

### **Interference s enzymy**

#### **Inhibice cyklooxygenázy**

Nealergický mechanismus reakcí spočívá v neselektivní blokaci izoformem cyklooxygenázy (COX) za účasti dalších vlivů, např. polymorfismů fosfolipázy A2, G-proteinů. Při použití selektivního blokátoru COX-2, která je indukibilní a vyskytuje se pouze v místě zánětu, v nezápětlivé tkáni obvykle nedochází přechýlení metabolismu na tvorbu leukotrienů vedoucích k hypersenzitivní reakci mediované blokací COX-1. Blíže v kapitole 7 Nesteroidní protizánětlivé léky.

### **Akumulace bradykininu**

Tímto mechanismem způsobují nonhistaminergní otoky blokátory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) využívané pro léčbu hypertenze. Angiotenzin konvertující enzym (ACE) přeměňuje angiotenzin I na angiotenzin II, což v konečném efektu vede ke zvýšení krevního tlaku. ACE v rámci fyziologických vazeb řízení krevního tlaku ale též inaktivuje bradykinin, mohutný vazodilatátor, který krevní tlak naopak snižuje. Inaktivace ACE tak vede k nahromadění bradykininu. Bradykinin je



nonapeptid s řadou biologických aktivit. Po navázání na svůj buněčný receptor typu 2 (B2R) na povrchu endoteliální buňky spustí sled dějů, jež vedou ke tvorbě a uvolnění oxidu dusnatého, prostaglandinů a leukotrienů. Tyto působky vedou k vazodilataci, změně propustnosti cévní stěny a tvorbě angioedému. Bradykinin navíc stimuluje uvolňování dalšího silného vazodilatátoru substance P. K projevům reakce na ACEI může docházet i po řadě let bezproblémového používání. Nevyjasněno zůstává, proč při používání ACEI takto reagují pouze někteří pacienti a proč k otoku dochází pouze v určitém místě a pouze nárazově (31).

Stejným mechanismem mohou vyvolávat otoky gliptiny, blokátory dipeptidylpeptidázy IV (DPP IV) (32). DPP IV patří podobně jako ACE do skupiny kinináz, které inaktivují bradykinin. Její působení oproti ACE je však minoritní, proto se vliv gliptinů uplatňuje zejména při konkomitantním podávání s ACEI, i když byly popsány otoky i při samostatném užití v monoterapii.

### **Snížení degradační kapacity diaminooxidázy (DAO)**

Řadě léků je připisován negativní vliv na enzymy, které degradují histamin, zejména na DAO. Sattler v roce 1985 zkoumal inhibiční kapacitu léků používaných v intenzivní péči a uvádí 30 léků, které v závislosti na koncentraci vedly k největší inhibici DAO (33). Pořadí prvních deseti bylo následující: dihydralazin, d-cykloserin, pentamidin, d-tubokurarin, chlorochin, pankuronium, alkuronium, kyselina klavulanová, karbokromen, kyselina askorbová. Odborná literatura v posledních 25 letech zmiňuje pouze acetylcystein, metamizol, metoklopramid, metronidazol a verapamil (34, 35). Blokací DAO je snížena její kapacita degradovat histamin a další aminy. Někteří pacienti s histaminovou intolerancí udávají při léčbě inkriminovanými léky stejné příznaky jako po požití potravin s obsahem histaminu. Agundez v souboru 442 pacientů, kteří prodělali tři a více HSR se dvěma a více různými NSAID, zjistil vyšší zastoupení alely DAO 16 Met (rs10156191), která vede ke snížené degradační kapacitě DAO OR = 1,7 (95% CI = 1,3–2,1; Pc = 0,0003) (36). Problematiku relevance určitých léků s ohledem na degradační kapacitu DAO bude nutné ověřit v dalších studiích.

## **Závěr**

I přes veškerý pokrok, který byl učiněn zejména v posledních 20 letech, bude zapotřebí provést řadu dalších studií, abychom plně porozuměli všem mechanismům, kterými jsou léky schopny vyvolat hypersenzitivní reakce. Pochopení těchto základních mechanismů povede nejen k vytvoření univerzální klasifikace, ale zejména ke zkvalitnění léčby a zlepšeným možnostem predikce a prevence lékových hypersenzitivních reakcí.

### **LITERATURA**

1. Meng X, Al-Attar Z, Yaseen FS, et al. Definition of the nature and hapten threshold of the  $\beta$ -lactam antigen required for T cell activation in vitro and in patients. *J Immunol.* 2017;198(11):4217–4227.
2. Rawlins MD, Thompson JW. Pathogenesis of adverse drug reactions. In Davies DM, ed. *Textbook of adverse drug reactions.* Oxford: Oxford University Press, 1977:10–31.



3. Rawlins MD. Clinical pharmacology. Adverse reactions to drugs. *BMJ*. 1981;282(6268):974–976.
4. Böhm R, Proksch E, Schwartz T, et al. Drug hypersensitivity – diagnosis, genetics and prevention. *Dtsch Arztl Int* 2018;115:501–512.
5. Pichler WJ. Immune pathomechanism and classification of drug hypersensitivity. *Allergy*. 2019;74(8):1457–1471.
6. Baldo BA, Pham NH. In *Drug allergy*. Springer 2013:16–24. doi: 10.1007/978-1-4614-7261-2.
7. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014;69(4):420–437.
8. Pichler W. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Int Med*. 2003;139(8):683–693.
9. Blank U, Huang H, Kawakami T. The high affinity receptor: a signaling update. *Curr Opin Immunol*. 2021;72:51–58.
10. Li Y, Leung PS, Gershwin, et al. New mechanistic advances in FcεRI-mast cell-mediated allergic signaling. *Clin Rev Allerg Immunol*. 2022;63:431–446.
11. Vayne C, Guery EA, Rollin J, et al. Pathophysiology and diagnosis of drug-induced immune thrombocytopenia. *J Clin Med*. 2020;9(7):2212.
12. Arndt PA. Drug-induced immune hemolytic anemia: the last 30 years of changes. *Immunohematology*. 2014;30(2):44–54.
13. Rattay B, Benndorf RA. Drug-induced idiosyncratic agranulocytosis – infrequent but dangerous. *Front Pharmacol*. 2021;12:727717. doi: 10.3389/fphar.2021.727717.
14. Wener MH. Serum sickness and serum sickness-like disease. UpToDate.2078.v26.0. Stav k 1. 5. 2023. Dostupné z [https://www.uptodate.com/contents/serum-sickness-and-serum-sickness-like-reactions?search=serum%20sickness&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/serum-sickness-and-serum-sickness-like-reactions?search=serum%20sickness&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1).
15. Yaseen K, Nevares A, Tamaki H. A spotlight on drug-induced vasculitis. *Curr Rheumatol Rep*. 2022;24(11):323–336.
16. Peng B, Wei M, Zhu FC, et al. The vaccines-associated Arthus reaction. *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15(11):2769–2777.
17. Wang CW, Divito SJ, Chung WH, et al. Advances in the pathomechanisms of delayed drug hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2022;42(2):357–373.
18. Chu MT, Chang WC, Pao SC, et al. Delayed drug hypersensitivity reactions: Molecular recognition, genetic susceptibility, and immune mediators. *Biomedicines*. 2023;11(1):177.
19. Pichler WJ, Watkins S, Yerli D. Risk assessment in drug hypersensitivity: Detecting small molecules which outsmart the immune system. *Front Allergy*. 2022;3:827893. doi: 10.3389/falgy.2022.827893.eCollection2022.
20. Pichler WJ. Anaphylaxis to drugs: Overcoming mast cell unresponsiveness by fake antigens. *Allergy*. 2021;76(5):1340–1349.
21. Han J, Pan C, Tang X, et al. Hypersensitivity reactions to small molecule drugs. *Front Immunol*. 2022;13:1016730. doi: 10.3389/fimmu.2022.1016730. eCollection 2022.
22. Elzagallaai A, Rieder MJ. Pathophysiology of drug hypersensitivity. *Br J Clin Pharmacol*. 2022 Dec14. doi: 10.1111/bcp.15645.
23. Pichler WJ. Pharmacological interaction of drug with antigen-specific immune receptors: the p-i concept. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2002;78(4):1457–1471.
24. Toscano A, Elst J, Van Gasse AL, et al. Mas-related G protein-coupled receptor MRGPRX2 in human basophils: Expression and functional studies. *Front Immunol*. 2022;13:1026304. doi: 10.3389/fimmu.2022.102630.