Lenka Sedláčková a kolektiv

Hypersenzitivní reakce na léky






GRADA®

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

Grada Publishing

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 Sýkorová
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 nevyplývají 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 Flucloxacillinem, 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.**

V GENNET PODPORUJEME VĚDU.

GENNET

GNT LABS BY GENNET

Obsah

Seznam autorů XIII
Věnování XI
Úvodní slovo XIII

1 **Epidemiologie lékových hypersenzitivních reakcí** *(Sáva Pešák)* 1
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

2 **Klasifikace a patogenetické mechanismy lékových hypersenzitivních reakcí** *(Sáva Pešák)* 9
Úvod 9
2.1 Klasifikace nežádoucích účinků léčiv 10
2.2 Klasifikace lékových hypersenzitivních reakcí 13
2.3 Patogenetické mechanismy 18
Závěr 24

3 **Klinické projevy lékových hypersenzitivních reakcí** *(Sáva Pešák)* 27
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

4 **Diagnostické metody** *(Lenka Sedláčková)* 73
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

5 **Léčebné postupy** *(Lenka Sedláčková)* 97
Úvod 97
5.1 Léčba akutní fáze polékových hypersenzitivních reakcí 97
5.2 Následná opatření, dlouhodobý management 99
Závěr 104

6 **Antibiotika** *(Lenka Sedláčková)* 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

7 **Nesteroidní protizánětlivé léky** *(Adriana Šrotová)* 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

8 **Perioperační hypersenzitivní reakce** *(Adriana Šrotová)* 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

9 **Lokální anestetika** *(Sáva Pešák)* 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

10 Antikoagulancia *(Marta Sobotková)* . . . 247
Úvod . . . 247
10.1 Heparinová antikoagulancia . . . 247
10.2 Warfarin a hypersenzitivní reakce na warfarin . . . 253
10.3 Přímá orální antikoagulancia . . . 254

11 Biologická léčba *(Lenka Sedláčková)*
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 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 na biologickou léčbu, role desenzitizace . . . 269
11.7 Provedení desenzitizace . . . 271

12 Inhibitory kontrolních bodů imunity *(Sáva Pešák)*
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

13 Cytostatika *(Lenka Sedláčková)*
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

14 Kontrastní látky používané v radiologii *(Lenka Sedláčková)* . . . 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

15 Očkovací látky *(Veronika Sýkorová)* . . . 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

16 Lékové hypersenzitivní reakce autoimunitní povahy pohledem imunologa *(Eva Daňková)*
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

17 Nežádoucí účinky systémově podaných léků na kůži pohledem dermatologa *(Karel Ettler)* . . . 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

Seznam zkratek . . . 365
Souhrn . . . 377
Summary . . . 379
Medailonky autorů . . . 381
Rejstřík . . . 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 odborně kvalitní výsledek. Přitom byla vždy milá, lidská, zásadová a skromná. Přejeme si, aby i díky této publikaci zůstával 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 nejúčinnější. 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, antikoagulancia, 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 vlaštovkou 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 pečeť osobitého přístupu svých autorů. Nakolik tato publikace splní očekávání, nechť posoudí laskavý čtenář.

Lenka Sedláčková

1 Epidemiologie lékových hypersenzitivních reakcí

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, roztříštěnou 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 patřičných 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 % (44–33,7 %), 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 provokačním 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 pohotovostí

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, minocyklin, 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 anafylaxí 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 anafylaxí. 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 zodpovědny 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 anafylaxí 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 fekvenci 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 od self-reported drug allergy: A systematic review and meta-analysis with meta-regresion. 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 alergology 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. Lanc1995; 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 i children and adolescents. J Pediatr. 2008;152:416–421.
10. Moore N, Lecointre 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 systém. Ann Allergy Asthma Immunol. 2003;90:342–347.
13. Park CS, Kim TB, Kim SL, et al. The use of an electronics medical record systém 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, Konigsbruggen 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 Allerg 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 terciary care center retrospektive 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, Auzerie 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, tratment 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 caxe 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, Tréchot 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, Claverie 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® 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

imunita



K LÉČBĚ DOSPĚLÝCH 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 uchovávání při teplotě 15 - 25 °C.

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU: Složení: Transferendi factor suillus 10 mg v 1 lahvičce. Léčivou látkou je rozpustný ultrafiltrovaný extrakt připravený z leukocytů periferní vepřové krve (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 prvém 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 zazátkovat a protřepat, aby se všechen prášek (včetně části prášku, který ulpěl na zátce) dokonale ve vodě rozpustil. Obsah se vypije nalačno, za 1/2 hodiny možno požít 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. Ojediněle 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 uchovávání:** Uchovávejte v chladničce při teplotě 2 - 8 °C, lahvičky uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. Léčivý přípravek je stabilní i při dvoutýdenním uchovávání 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 krabičky. **Držitel rozhodnutí o registraci:** ImunomedicA 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 seznamte s plným zněním Souhrnu údajů o přípravku. Preskripční omezení L/ALG, IMU.**
Určeno pro odbornou zdravotnickou veřejnost. Datum přípravy: 08/2024

S&D Pharma CZ

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

office@sdpharma.cz
www.sdpharma.cz

2 Klasifikace a patogenetické mechanismy lékových hypersenzitivních reakcí

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 nalezl 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).

Vážení čtenáři, právě jste dočetli ukázku z knihy ***Hypersenzitivní reakce na léky*.**
Pokud se Vám ukázka líbila, na našem webu si můžete zakoupit celou knihu.