

## Skórne objawy nadwrażliwości na antybiotyki *Cutaneous symptoms of antibiotics hypersensitivity*

Ewelina Stefańska<sup>1</sup>, Grzegorz Dworacki<sup>2</sup>, Mariola Pawlaczyk<sup>3</sup>, Marzena Dworacka<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Katedra i Zakład Farmakologii, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego, Poznań

<sup>2</sup> Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego, Poznań

<sup>3</sup> Zakład Profilaktyki Chorób Skóry Katedry Biologii i Ochrony Środowiska, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego, Poznań

### Streszczenie

Objawy niepożądanych działań leków obserwowane są znacznie częściej w skórze i na błonach śluzowych niż w obrębie innych układów i narządów. Do leków, które bardzo często wywołują zmiany zlokalizowane na skórze i błonach śluzowych należą antybiotyki, a wśród nich najczęściej antybiotyki  $\beta$ -laktamowe i sulfonamidy. Niepożądane reakcje skórne po antybiotykach rozwijają się na podłożu różnorodnych mechanizmów immunologicznych i nieimmunologicznych. Klinicznie przybierają także rozmaite obrazy: od osutek plamisto-grudkowych, pokrzywki, rumienia trwałego poprzez rumień wielopostaciowy do ciężkich, zagrażających życiu zespołów. Znajomość zmian skórnych towarzyszących niepożądanym reakcjom polekowym ma kluczowe znaczenia dla ich rozpoznania, leczenia i profilaktyki. (*Farm Współ 2011; 4: 85-92*)

*Słowa kluczowe: antybiotykoterapia, skóra, reakcje niepożądane*

### Summary

Cutaneous adverse drug reactions are observed more frequently than drug-induced changes in other systems and organs. Antibiotics are thought to be the most common factor responsible for the adverse drug reactions located on skin and mucosa and the highest risk is related to  $\beta$ -lactams and sulfonamides. Cutaneous adverse drug reactions due to antibiotics are mediated by various mechanisms both immunological and nonimmunological. Clinical course is also different: from maculo-papular exanthemas, urticaria, fixed drug erythema through erythema multiforme to severe life-threatening syndromes. Discrimination of skin lesions provoked in the course of adverse drug reaction is crucial to appropriate diagnosis, treatment and prophylaxis. (*Farm Współ 2011; 4: 85-92*)

*Keywords: antibiotic therapy, skin, adverse effects*

Niepożądane działania leków stanowią poważny problem zdrowotny i ekonomiczny dotyczący od 1,5 do 7% ogólnej populacji, a 10-20% hospitalizowanych pacjentów. Są przyczyną 3-6% wszystkich przyjęć na oddziały szpitalne i istotnie obciążają budżety szpitalne, na poziomie 10-20% [1]. Według definicji WHO za niepożądane działania leków uznaje się każde szkodliwe i niezamierzone działanie substancji leczniczej, które występuje podczas stosowania dawek zalecanych w celach profilaktycznych, diagnostycznych, leczniczych lub modyfikacji funkcji fizjologicznych.

Za ciężkie działanie niepożądane uznawane jest takie niezamierzone działanie, które po podaniu jakiegokolwiek dawki powoduje zgon chorego, zagrożenie życia, konieczność leczenia szpitalnego lub jego wydłużenie, trwałe lub znaczne inwalidztwo, wady rozwojowe płodu lub inne działanie, które lekarz według swojego stanu wiedzy uzna za ciężkie [2]. Reakcje te w obrębie skóry obserwowane są znacznie częściej niż polekowe zmiany dotyczące innych układów i narządów. Obok wątroby, płuc, nerek, układu nerwowego, skóra jest istotnym narządem docelowym i jednocześnie sygna-

łowym zaangażowanym w niepożądane reakcje na leki, dlatego wystąpienie zmian skórnych ma często kluczowe znaczenie dla ustalenia rozpoznania.

Dane z piśmiennictwa wskazują na występowanie polekowych zmian skórnych u 1-5% hospitalizowanych chorych, przy czym odsetek ten wzrasta w przypadku hospitalizacji w oddziałach dermatologicznych. Znacznie mniej danych statystycznych dotyczy pacjentów ambulatoryjnych, wydaje się jednak, że z powodu indukowanych lekami zmian skórnych cierpi podobna liczba pacjentów [3-5]. W Polsce 18% zgłoszeń o niepożądanych działaniach leków w roku 2000, dotyczyło efektów stosowania antybiotyków [6]. Skórne reakcje polekowe były częstą przyczyną konsultacji dermatologicznych w jednym ze szpitali w Singapurze, a antybiotyki odpowiadały za około 30% wszystkich niepożądanych działań leków [7]. Obserwacje autorów norweskich natomiast wskazały na antybiotykoterapię jako przyczynę wystąpienia reakcji niepożądanych u 53% spośród 206 chorych [8].

Szereg problemów nastęrcza ustalenie, czy zmiany skórne obserwowane u chorego są wynikiem stosowania leków, czy też są objawami toczącego się procesu chorobowego. Spośród wielu opisywanych polekowych powikłań skórnych tylko rumień trwały ma wyłącznie etiologię polekową [9].

Czynnikami wpływającymi na prawdopodobieństwo wystąpienia niepożądanej reakcji na lek są: jego budowa chemiczna, przy czym najwyższe ryzyko związane jest z substancjami o charakterze immunogennym, takimi jak białka, a najniższe z lekami o strukturze zbliżonej do węglowodanów; stopień i czas trwania ekspozycji (im większe dawki i dłuższa ekspozycja, tym ryzyko wyższe) oraz czynniki osobnicze [9]. Podatność na powstawanie skórnych zmian polekowych jest większa u kobiet, na co wpływają uwarunkowania genetyczne [10,11]. Jest bardzo prawdopodobne, że tak zwani „wolni acetylatorzy” znajdują się w grupie większego ryzyka rozwoju działań niepożądanych, a zwłaszcza zespołu nadwrażliwości, związanego z leczeniem sulfonamidami. Szczególnie podatne na występowanie niepożądanych działań leków są osoby cierpiące na choroby zapalne naczyń, po przeszczepie szpiku, zakażone wirusem Epstein-Barr, a także, przynajmniej w odniesieniu do leczenia sulfametoksazolem, zakażone wirusem HIV [3].

Do leków, które bardzo często wywołują zmiany skórne należą antybiotyki [12].

## Mechanizmy patogenetyczne i objawy kliniczne

Polekowe działania niepożądane, przebiegające w mechanizmie nadwrażliwości immunologicznej, który jest niezależny od dawki leku, obserwowane są znacznie rzadziej, niż zależne od dawki, toksyczne działania leków. Antybiotyki, w przeciwieństwie do większości leków, względnie często indukują zmiany skórne rozwijające się na podłożu immunologicznym [13,14]. Działanie antybiotyków w obrębie skóry może być uwarunkowane różnymi typami reakcjami nadwrażliwości według Gela i Coombsa: typu I – nadwrażliwości natychmiastowej IgE-zależnej, typu II – cytotoksycznej, typu III – zależnej od kompleksów immunologicznych oraz typu IV – komórkowej reakcji nadwrażliwości późnej [9]. Kliniczna manifestacja reakcji typu I w obrębie skóry obejmuje występowanie takich zmian jak pokrzywka i obrzęk naczyńioruchowy. Reakcja typu I związana jest z uwalnianiem przez mastocyty i bazofile mediatorów zapalenia, co następuje zwykle w ciągu kilku minut po ekspozycji na lek. Skórnym objawem reakcji typu II – cytotoksycznej – związanej z aktywacją układu dopełniacza, bywa plamica, rumień guzowaty oraz rumień wysiękowy wielopostaciowy. Objawem skórnym reakcji typu III może być pokrzywka, obrzęk naczyńioruchowy i wysypka plamisto-grudkowa. Pokrzywka może być też jednym z objawów klasycznych choroby posurowiczej, rozwijającej się zazwyczaj 6-12 dni po pierwszym kontakcie z lekiem przebiegającej z gorączką, zapaleniem stawów, nerek oraz obrzękami [9,10,15,16]. Typ III reakcji nadwrażliwości może prowadzić do rozwoju indukowanego lekami tocznia rumieniowatego. Polekowy wyprysk kontaktowy rozwija się najczęściej w mechanizmie IV reakcji nadwrażliwości [11,17-19]. Ten sam typ reakcji nadwrażliwości może być przyczyną indukowanych lekami osutek plamisto-grudkowych, erytrodermii oraz złuszczonego zapalenia skóry [9]. Najczęstszą i najbardziej charakterystyczną polekową manifestacją kliniczną reakcji typu IV w obrębie skóry są osutki odropodobne. Typową lokalizacją dla osutek polekowych jest tułów oraz obszary skóry dotknięte urazem. Zmiany mają układ symetryczny i rzadko zajmują błony śluzowe. Obecność zmian w obrębie ucha, nosa, gardła oraz ich polimorfizm sugeruje raczej tło wirusowe, niż polekowe [3]. Erytrodermia z zapaleniem skóry obejmująca fałdy skórne i zgięcia oraz pośladki określana jest jako zespół pawiana [19].

Antybiotyki odpowiadają za wiele ciężkich skórnych reakcji niepożądanych. Ciężka odmiana rumienia wielopostaciowego (erythrema multiforme, EM) zlokalizowana jest najczęściej na dosiebnych częściach kończyn i współlistnieje ze zmianami śluzówkowymi [19]. W obrazie klinicznym zespołu Stevensa-Johnsona (Stevens-Johnson syndrome, SJS) dominują natomiast zmiany śluzówkowe współlistniejące z wykwitami typu tarczy strzelniczej na tułowiu, przy czym mogą powstawać pęcherzyki i pęcherze a z objawów ogólnych gorączka, nieżyt nosa, dysuria, zapalenie spojówek. W przypadku nakładania się SJS i toksycznej nekrolizy naskórka (TEN – toxic epidermal necrolysis; zespołu Lyella) dochodzi do spelzania oddzielającego się naskórka od skóry właściwej, także w miejscach pozornie zdrowych pod wpływem urazu mechanicznego ( dodatni objaw Nikolskiego). Obie jednostki są odmianami tego samego procesu manifestującego się martwicą keratynocytów, tworzeniem nadżerek na błonach śluzowych, wysoką gorączką i odczynem ze strony innych narządów – narządu wzroku, układu pokarmowego i oddechowego. Śmiertelność kształtuje się na poziomie 10% dla zespołu Stevensa-Johnsona i 30% dla zespołu Lyella. Te ciężkie układowe powikłania leczenia antybiotykami charakteryzują się masywnymi, bolesnymi zmianami na błonach śluzowych i skórze pod postacią wybroczyn, pęcherzy i następowego złuszczenia się naskórka [6,9, 20,21]. U podłoża tych zespołów leżą reakcje immunologiczne i/lub działanie toksyczne leków, których istota jest prawdopodobnie złożona. Uważa się, że toksyczne metabolity, np. sulfonamidów, doprowadzają do bezpośredniego uszkodzenia keratynocytów lub też uszkadzają je pośrednio, co jest związane z wytwarzaniem kompleksu białko-hapten. W rozwoju obu wspomnianych zespołów znaczny udział ma niezwykle nasilony proces apoptozy keratynocytów, co może być zarówno wynikiem oddziaływania cytokin, jak i bezpośredniego cytotoksycznego działania limfocytów CD8+ [20,22].

Zespół nadwrażliwości (hypersensitivity syndrome, HSS), określane także DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), to wielonarządowa reakcja polekowa, charakteryzująca się rozsianymi zmianami rumieniowymi, które mogą ewoluować w kierunku plamicy lub ulegać lichenizacji z towarzyszącymi objawy ogólnymi: gorączką, obrzękiem twarzy, uogólnioną łagodną limfadenopatią, leukocytozą z charakterystyczną eozynofilią, odczynem

zapalnym obejmującym wątrobę, nerki i płuca. Ten potencjalnie śmiertelny z powodu hepatotoksyczności zespół występuje zwykle już po pierwszym kontakcie z lekiem a pierwsze objawy pojawiają się po okresie 1 do 6 tygodniach po przyjęciu leku i utrzymują się dość długo po jego odstawieniu. Śmiertelność w przebiegu tego zespołu jest znaczna i wynosi około 10% [3,10,21].

Antybiotyki są głównym czynnikiem sprawczym ostrej uogólnionej osutki krostkowej (acute generalized exanthematous pustulosis, AGEP), która rozpoczyna się na twarzy i fałdach skórnych i charakteryzuje wysiewem licznych, powyżej 100, drobnych krost umiejscowionych na podłożu obrzęku otoczonego rumieniem. Zmianom tym towarzyszyć mogą wykwit typu tarczy strzelniczej. W około 15-20% przypadków występują zmiany śluzówkowe. Krosty z czasem zmieniają się w nadżerki i przysychają w strupy, gojąc się następnie w ciągu 15 dni z pozostawieniem przebarwień. Wśród objawów klinicznych należy wymienić gorączkę i leukocytozę [23,24].

Innym rodzajem odpowiedzi są poantybiotykowe zmiany skórne, określane jako reakcje pseudoalergiczne, których objawy nie różnią się od objawów będących wynikiem reakcji alergicznych, lecz ich rozwój nie jest związany z obecnością swoistych przeciwciał i nie przebiega według żadnego ze schematów odpowiedzi immunologicznej. Bezpośrednią przyczyną reakcji pseudoalergicznych jest nagle, masywne uwalnianie histaminy przez mastocyty i bazofile na skutek kontaktu tych komórek z lekiem. Ten rodzaj reakcji jest w dużej mierze uwarunkowany dawką antybiotyku i szybkością jego podania [12].

Poantybiotykowe zmiany skórne często bywają także związane z reakcją na światło. Określa się je jako odczynny fototoksyczne lub fotoalergiczne. Mogą być efektem miejscowego i układowego podawania leków. Oba typy reakcji związane są z absorpcją energii słonecznej przez lek, który staje się wówczas „pobudzonym fotouczulaczem” i może przekazywać energię innym cząsteczkom. Odczynny fototoksyczne są reakcjami nieimmunologicznymi, pojawiającymi się w wyniku wytwarzania pod wpływem światła, toksycznych pochodnych tlenu uszkadzających tkanki. Klinicznie zmiany przypominają oparzenia słoneczne, mają charakter rumieni z towarzyszącym obrzękiem oraz pęcherzy ściśle ograniczonych do miejsc ekspozowanych na światło i substancję fototoksyczną i szybko ulegają złuszczeniu. Mogą się pojawić już po pierwszym kontakcie z lekiem [12,13]. Znacznie rzadsze odczynny

fotoalergiczne, związane są z obecnością przeciwciał (reakcja typu I) lub uczulonych limfocytów (reakcja typu IV) podczas jednoczesnej ekspozycji na światło o odpowiedniej długości fali z zakresu promieniowania ultrafioletowego A. Pod wpływem światła dochodzi do takich zmian w strukturze leku, że może on funkcjonować jako hapten lub pełnowartościowy antygen. Powstają wówczas przede wszystkim zmiany wypryskowe, silnie swędzące, zlokalizowane w miejscach ekspozycji oraz odległych, niepoddanych działaniu światła. Zmiany te z reguły ulegają lichenizacji w miejscach ekspozycji na światło. U niektórych chorych mogą się one utrzymywać po eliminacji leku będącego czynnikiem sprawczym. Antybiotykami powodującymi odczyn fotoalergiczny są sulfonamidy i fluorochinolony [13,3,14].

Szczególną postacią skórnych powikłań po antybiotykoterapii jest rumień trwały (fixe drug eruptions-

FDE). Są to wykwity barwy brunatnej lub sinofioletkowej, niekiedy z obecnością pęcherzyków czy nadżerek na powierzchni, wyraźnie odgraniczone od otoczenia, nawracające w tej samej lokalizacji po zastosowaniu leku sprawczego. W przeciwieństwie do wszystkich pozostałych klinicznych postaci skórnych powikłań polekowych, rumień trwały występuje wyłącznie w związku z farmakoterapią. Typowym miejscem jego pojawiania się jest twarz (zwłaszcza wargi), błona śluzowa jamy ustnej, genitalia i kończyny. U większości chorych występują zmiany mnogie i wywołują one uczucie pieczenia [3,13]. Zmiany te pojawiają się podczas kolejnego podania leku i ustępują po jego odstawieniu, pozostawiając przebarwienia utrzymujące się przez kilka następnych miesięcy. Uważa się, że przyczyną tych zmian jest zdolność do reakcji alergicznej ograniczona tylko do pewnego fragmentu skóry [13]. Zaobserwowano, że rumień trwały występuje w obsza-

Tabela 1. Skórne powikłania polekowe występujące po stosowaniu antybiotyków – część I [1,2,6,22,24,26,28,29].

Table 1. Skin cutaneous complications induced by antibiotics – part I

Lek	Manifestacja kliniczna działań niepożądanych
penicyliny	<ul style="list-style-type: none"> <li>• osutki plamisto – grudkowe (szkarlatynopodobne, odropodobne), rumieniowe, pokrzywkowe, pęcherzykowe i pęcherzowe</li> <li>• pokrzywka o charakterze ostrym i przewlekłym</li> <li>• choroba posurowicza</li> <li>• kontaktowe zapalenie skóry</li> <li>• plamica w przebiegu zapalenia naczyń, bardzo rzadko choroba Henocha-Schönleina</li> <li>• złuszczające zapalenie skóry</li> <li>• EM</li> <li>• SJS</li> <li>• zespół pawiana</li> <li>• obrzęk naczynioruchowy</li> <li>• AGEP</li> </ul>
cefalosporyny	<ul style="list-style-type: none"> <li>• osutka plamisto-grudkowa</li> <li>• pokrzywka</li> <li>• EM</li> <li>• reakcje fotoalergiczne</li> <li>• teleangiektazje w miejscach poddanych ekspozycji słonecznej</li> </ul>
karbapenemy monobaktamy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• osutki plamisto-grudkowe</li> </ul>
sulfonamidy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• osutki odropodobne, płonicze, pokrzywkowe, różyczkopodobne, pęcherzycopodobne, plamico podobne</li> <li>• zapalenie języka i jamy ustnej</li> <li>• rumień guzowaty</li> <li>• EM</li> <li>• złuszczające zapalenie skóry</li> <li>• SJS/TEN</li> <li>• plamica</li> <li>• reakcje fototoksyczne i fotoalergiczne</li> <li>• DRESS</li> </ul>

rze skóry uprzednio narażonej na jakikolwiek czynnik indukujący zmiany zapalne. U podłoża tego zjawiska leży prawdopodobnie niespecyficzna reakcja immunologiczna związana z komórkami T CD8+ dość licznie występującymi w naskórku. Zaobserwowano ich szczególne nagromadzenie w obszarach skóry, w których występował FDE. W warunkach fizjologicznych komórki te pełnią rolę ochronną wobec ewentualnych patogenów i mogą być mediatorami stanu zapalnego. Wykazują one także zdolność do indukowania reakcji krzyżowych. Ponadto, należy wspomnieć, że śródskórkowe komórki T fenotypowo są bądź to komórkami efektorowymi, bądź też komórkami pamięci, a także mogą posiadać fenotyp komórek NK lub NKT. Uważa się zatem, że limfocyty T obecne w naskórku u osób uczulonych na leki, wykazują zwiększoną zdolność odpowiedzi na sygnały pochodzące od innych komórek układu immunologicznego stymulowanych

antygenem. Komórki T efektorowe pojawiające się po raz pierwszy podczas odczynu zapalnego wywołanego przez naświetlanie, promieniowanie lub uraz, przekształcając się w komórki pamięci mogą przetrwać w znacznej liczbie przez okres bezobjawowy, to jest do czasu ekspozycji na lek [26-28].

Objawy kliniczne i zespoły związane z leczeniem antybiotykami z różnych grup zestawiono w tabelach 1 i 2.

### Niepożądane reakcje skórne obserwowane po antybiotykoterapii

**Antybiotyki  $\beta$ -laktamowe** są najczęściej stosowanymi antybiotykami i stanowią około 65-70% wszystkich antybiotyków dostępnych na rynku. Wywołują najwięcej działań niepożądanych w mechanizmie reakcji immunologicznych, co wiąże się z ich budową

Tabela 2. Skórne powikłania polekowe występujące po stosowaniu antybiotyków- część II [1,2,6,22,24,26,28,29].

Table 2. Skin cutaneous complications induced by antibiotics – part II

Lek	Manifestacja kliniczna działań niepożądanych
tetracykliny	<ul style="list-style-type: none"> <li>• osutki odropodobne</li> <li>• pokrzywka</li> <li>• FDE</li> <li>• złuszczające zapalenie skóry</li> <li>• odczyny fototoksyczne i fotoalergiczne</li> <li>• onycholiza w przebiegu reakcji fototoksycznych</li> <li>• niebiesko-szare zabarwienie skóry oraz przebarwienia paznokci, zębów, języka, twardówki</li> <li>• zespół toczniopodobny</li> <li>• DRESS – minocyklina</li> </ul>
fluorochinolony	<ul style="list-style-type: none"> <li>• osutka plamisto-grudkowa</li> <li>• reakcje fotoalergiczne</li> <li>• niebiesko-szare zabarwienie skóry</li> <li>• onycholiza w przebiegu reakcji fototoksycznych</li> </ul>
glikopeptydy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• osutka plamisto-grudkowe (wankomycyna, teikoplanina)</li> <li>• wankomycyna - zespół „czerwonego człowieka”</li> </ul>
makrolidy	
ketolidy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• osutka plamisto-grudkowa</li> </ul>
streptograminy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pokrzywka</li> </ul>
oksazolidynony	
klindamycyna	<ul style="list-style-type: none"> <li>• osutka plamisto-grudkowa</li> <li>• EM</li> <li>• SJS</li> </ul>
aminoglikozydy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• osutka plamisto-grudkowa</li> <li>• wyprysk kontaktowy</li> </ul>
chloramfenikol	<ul style="list-style-type: none"> <li>• osutki plamiste lub pęcherzykowe</li> <li>• obrzęk naczynioruchowy (rzadko)</li> </ul>
bacytracyna	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wyprysk kontaktowy</li> </ul>
mupirocyna	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wyprysk kontaktowy</li> </ul>

i skłonnością do tworzenia połączeń z białkami. Znaczny odsetek terapii penicylinami (0,7%-4% leczonych) powikłanych jest reakcjami alergicznymi [12] a skórne reakcje po penicylinach obserwowane są u 1% leczonych [7,12]. Reakcje nadwrażliwości na penicyliny mogą pojawiać się niezależnie od dawki leku, także w przypadku braku wcześniejszej ekspozycji. Pomiędzy poszczególnymi preparatami penicylin występują reakcje krzyżowe. Haptenami, które nabywają zdolności do wywołania reakcji alergicznej po połączeniu się z białkiem są przede wszystkim produkty rozpadu penicylin. Głównym produktem przemiany penicylin jest kwas penicylanowy (major determinant moiety - MDM), ale także inne produkty ich rozpadu równie często wywołują reakcje alergiczne [12]. Według danych z 1999 roku częstotliwość wywołania nadwrażliwości przez  $\beta$ -laktamy przedstawia się następująco: aminopenicyliny – 54% przypadków leczonych, penicyliny naturalne – 21,9%, cefalosporyny – 20,25%, zaś inne niż aminopenicyliny, penicyliny półsyntetyczne są odpowiedzialne za 3,4% przypadków reakcji alergicznych [29].

Stosowanie penicylin może prowadzić do ciężkich powikłań, takich jak SJS, TEN, AGEP, a najczęstszym czynnikiem sprawczym jest popularna amoksycylina, powodująca także wystąpienie zespołu pawiana u dzieci [12,16,17,30-33].

W przypadku cefalosporyn działania niepożądane o charakterze reakcji immunologicznych częściej niż z pierścieniem  $\beta$ -laktamowym, związane są z budową bocznych łańcuchów. Prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji typu I jest znacznie mniejsze w przypadku stosowania cefalosporyn III generacji, w porównaniu do cefalosporyn I i II generacji.

Cefalosporyny dość często bywają także przyczyną odczynów skórnych związanych z fotonadwrażliwością, a w przypadku cefotaksymu warto wspomnieć o tworzeniu się teleangiektazji po ekspozycji na światło w trakcie stosowania tego antybiotyku [12,34,35].

Stosowanie pozostałych antybiotyków  $\beta$ -laktamowych jest związane z występowaniem przede wszystkim łagodnych powikłań skórnych jako wyrazu nadwrażliwości na lek. Interesujące, że monobaktamy (aztreonam) nie wykazują w tym względzie reakcji krzyżowych z innymi antybiotykami  $\beta$ -laktamowymi [12].

Pośród antybiotyków o działaniu przeciwbakteryjnym, pod względem częstości występowania działań niepożądanych o bardzo ciężkim przebiegu

z wyraźnymi zmianami na skórze, niekorzystnie wyróżniają się sulfonamidy. Oprócz charakterystycznej osutki odropodobnej wywołanej specyficzną aktywacją komórek T oraz odczynów fototoksycznych i fotoalergicznymi, w wyniku stosowania sulfonamidów względnie często można spodziewać się wystąpienia ciężkich reakcji polekowych: SJS oraz TEN [12,13,36]. SJS związany jest głównie z doustnym podaniem leku, nie zaś z jego aplikacją zewnętrzną. Nie tylko sulfonamidy stosowane w monoterapii bywają przyczyną skórnych powikłań o ciężkim przebiegu klinicznym, ale również powszechnie stosowane połączenie trimetoprimu z sulfametoksazolem (kotrymoksazol) [13]. Zdarza się to zwłaszcza u osób starszych, ale także u dzieci [13,32]. Około 75% działań niepożądanych kotrymoksazolu dotyczy skóry i są to najczęściej stany zapalne języka i jamy ustnej [12].

Doustna terapia tetracyklinami stosunkowo rzadko powoduje powstanie nadwrażliwości. Niektóre objawy, takie jak pieczenie oczu, zajady, atroficzne lub hipertroficzne zapalenie języka, świąd sromu lub odbytu o bliżej nieznannej etiologii, choć zaliczane do reakcji nadwrażliwości, mogą utrzymywać się do kilku miesięcy po zakończeniu leczenia [14]. Najczęściej jednak niepożądanymi skutkami stosowania tetracyklin są wysypki lub pokrzywka. Obserwuje się występowanie reakcji uczuleniowych krzyżowo pomiędzy różnymi tetracyklinami [12]. Powszechnie znane są działania niepożądane tetracyklin dotyczące przebarwień szkliwa zębów, zarówno mlecznych, jak i stałych. Tetracykliny ze względu na duże powinowactwo do jonów wapnia łączą z nim w kompleks tetracyklinowo-wapniowo-ortofosforanowy, który ulega kumulacji w zębach, powodując ich trwałe przebarwienie. Przebarwienia będące efektem gromadzenia się tych kompleksów obserwuje się także w obrębie skóry [12,37], a długotrwałe leczenie minocykliną może powodować niebiesko-szare przebarwienia skóry [2]. Co ciekawe, zmiany zabarwienia zębów i powłok skórnych obserwowane są również u 3-6% dorosłych, nie tylko u dzieci leczonych tetracyklinami, choć to właśnie okres intensywnego wzrostu sprzyja gromadzeniu się kompleksów zawierających tetracykliny w tkankach [12,37].

Tetracykliny często bywają przyczyną reakcji nadwrażliwości na światło, zwłaszcza demeklocyklina i doksycyklina, a także induktorem opisanych wcześniej reakcji fototoksycznych [12].

Charakterystycznym działaniem niepożądanym,

związanym ze zbyt szybkim (> 10 mg/min) wlewem dożylnym wankomycyny, jest tzw. „zespół czerwonego człowieka” (red man syndrome), który wiąże się z nagłym uwolnieniem dużych ilości histaminy poprzez degranulację mastocytów (reakcja pseudoalergiczna IgE niezależna). Reakcja taka może wystąpić w ciągu pierwszych minut wlewu lub wkrótce po jego zakończeniu i manifestuje się rumieniem obejmującym twarz, szyję i górną część tułowia, z towarzyszącym świądem i rzadziej – hipotonią, czy zatrzymaniem krążenia [3,12,13,38].

U około 10% osób leczonych klindamycyną występują osutki skórne, częściej obserwowane u zakażonych HIV.

Aminoglikozydy (gentamycyna, amikacyna) charakteryzują się małym potencjałem alergicznym, rzadko wywołują osutki, najczęściej obserwuje się je podczas stosowania miejscowego neomycyny [12].

Znajomość zmian skórnych towarzyszących

niepożądanym reakcjom polekowym ma kluczowe znaczenia dla rozpoznania, leczenia i profilaktyki. Podjęcie decyzji o wyborze antybiotyku powinno uwzględniać szczegółowo zebrany wywiad dotyczący tolerancji leków i występujących wcześniej u chorego objawów niepożądanych.

#### Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

Marzena Dworacka,

Katedra i Zakład Farmakologii

Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego  
w Poznaniu

60-806 Poznań, ul. Rokietnicka 5A

☎ (+48) 61 8547249, Fax: 61 8547252

✉ mdworac@ump.edu.pl

#### Piśmiennictwo

- Gomes ER, Cardoso MF, Praca F, et al. Self-reported drug allergy in a general adult Portuguese population. *Clin Exp Dermatol* 2004;34:1597-601.
- Edwards IR, Aragon JK. Adverse drug reactions: definition, diagnosis and management. *Lancet* 2000;356:1255-9.
- Roujeau JC, Stern RS, Wintroub B. Cutaneous Drug Reactions. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, et al (eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York: McGraw-Hill; 2008. 343-355.
- Borch JE, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. Cutaneous adverse drug reactions seen at the University Hospital Department of Dermatology. *Acta Derm Venereol* 2006;86:523-7.
- Kacalak-Rzepka A, Klimowicz A, Bielecka-Grzela S, et al. Retrospektywna analiza niepożądanych skórnych reakcji polekowych u pacjentów hospitalizowanych w Klinice Chorób Skóry i Wenerycznych Pomorskiej Akademii Medycznej w latach 1996-2006. *Ann Acad Med Stetinensis* 2008;54:52-8.
- Arcab A, Trojan M, Maciejczyk A. Niepożądane działania leków - niedoceniany problem. *Biuletyn Leków* 2001;1: 1-5.
- Lee HY, Tay LK, Thirumoorthy T, et al. Cutaneous adverse drug reactions in hospitalised patients. *Singapore Med J* 2010;51:767-74.
- Chalabianloo F, Berstad A, Schyott J, et al. Clinical characteristics of patients with drug hypersensitivity in Norway. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011;20:506-13.
- Joint Task Force on Practice Parameters, representing the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, the American College of Allergy, Asthma and Immunology, and the Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology: Disease management of drug hypersensitivity: a practice parameter Joint Task Force on Practice Parameters, representing the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, the American College of Allergy, Asthma and Immunology, and the Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;83:667-700.
- Shear NH, Knowles S, Shapiro L. Cutaneous adverse drug reactions. W: *ACP Medicine*, Dale DC, Federman DD (eds.). New York: WebMD; 2008. [www.acpmedicine.com](http://www.acpmedicine.com)
- Bogus-Buczyńska I, Kuna P. Alergia na leki. Trudny problem dla lekarzy, niebezpieczeństwo dla chorych. *Terapia* 2005;4:13-7.
- Brunton KL, Lazo JS, Parker KL. *Goodman & Gilman: Farmakologia*. Lublin: Wydawnictwo Czelej; 2007.
- Koda-Kimble MA, Young LY, Krajan WA, et al. *Applied therapeutics. The clinical use of drugs*. Lippincott Williams & Wilkins; 2005. 87-1-87-19.
- Orzechowska-Juzwenko K. *Farmakologia kliniczna*. Wrocław: Górnicki Wydawnictwo Medyczne; 2006. str.: 238-40.

15. Bigby M., Jick S., Jick H, et al. Drug-induced cutaneous reactions. a report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15,438 consecutive inpatients, 1975 to 1982. *JAMA* 1986;256:3358-63.
16. Playe S, Murphy G. Recognizing adverse reactions to antibiotics. *Emerg Med* 2006;38:11-20.
17. Dykewicz MS, Gray HC. Drug allergies. In: Dale DC, Federman DD (eds.); section 6, chap. 14. New York: WebMD; 2008. [www.acpmedicine.com](http://www.acpmedicine.com)
18. Gehrig KA, Warshaw EM. Allergic contact dermatitis to topical antibiotics: epidemiology, reversible allergens and management. *J Am Acad Dermatology* 2008;58:1-21.
19. Żmudzińska M, Czarnecka-Operacz M. Alergiczny wyprysk kontaktowy u chorych na przewlekłe owrzodzenia podudzi. *Post Dermatol Alergoz* 2003;1:37-40.
20. Braun-Falco O, Burgdorf WHC, Plewig G, et al. Glišński W (red. wyd. pol.). *Dermatologia*; 2010. Lublin: Wydawnictwo Czelej pp. 474-503.
21. Dziedziczko A, Przybyszewski M, Kuźmiński A. Zespoły Stevens-Johnsona i Lyella – występowanie, patogeneza, obraz kliniczny i zasady postępowania. *Alerg Astma Immunol* 2005;10:6-10.
22. Rebora A. Antiviral drugs: unapproved uses, dosages, or indications. *Clin Derma* 2002;20:474-80.
23. Murphy GF, Sellheyer K, Mihm MC. Acute Inflammatory Dermatoses. In: Kumar V, Fausto N, Abbas A (eds). *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*; 2006. Elsevier. pp. 1252-56.
24. Guevara-Gutierrez E, Uribe-Jimenez E, Diaz-Canchola M, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis: report of 12 cases and literature. *Inter J Dermatol* 2009;48:253-8
25. Acute generalized exanthematous pustulosis - a clinical reaction pattern. *J Cutan Pathol* 2001;28:113-9.
26. Flax SH, Uhle P. Photo recall-like phenomenon following the use of cefazolin and gentamicin sulfate. *Cutis* 1990;46:59-61.
27. Krishnan PS, Lewis AT, Kass JS, et al. Ultraviolet recall-like phenomenon occurring after piperacillin, tobramycin, and ciprofloxacin therapy. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:1045-8.
28. Shiohara T, Mizukawa Y. Recall phenomenon: some skin-resident cells remember previous insults. *Dermatology* 2003;207:127-9.
29. Patriarca G, D'Ambrosio D, Schiavino D, et al. Allergy to betalactams. where are we going? *Int Arch Allergy Immunol* 1999;118:247-50.
30. Handisurya A., Stingl G., Wöhrl S.: SDRIFE (baboon syndrome) induced by penicillin. *Clin Exp Dermatol* 2008; 10.1111/j.1365-2230.2008.02911.x.
31. Moreno-Ramírez D, Garcia-Bravo B, Pichardo AR, et al. Baboon syndrome in childhood: easy to avoid, easy to diagnose, but the problem continues. *Ped Dermatol* 2004;21:250-3.
32. Moreno E, Macías E, Dávila I, et al. Hypersensitivity reactions to cephalosporins. *Expert Opin Drug Saf* 2008;7:295-304.
33. Ponvent C, Perrin Y, Bados-Albiero A, et al. Allergy to betalactam antibiotics in children: results of a 20-year study based on clinical history, skin and challenge tests. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:411-18.
34. Iten A, Plojoux J, Tamarcaz P. Allergy to penicillins and to cephalosporins: should we fear cross-reactivity? *Rev Med Suisse* 2007;3:2339-40, 2342-4.
35. Borgias F, Vaccaro M, Guarner F, et al. Photodistributed teleangiectasia following use of cefotaxime. *Brit J Dermatol* 2000;143:645-90.
36. Sachs B, Fischer-Barth S, Erdman H, et al. Anaphylaxis and toxic epidermal necrolysis or Stevens-Johnson syndrome after nonmucosal topical drug application: fact or fiction? *Allergy* 2007;62:877-83.
37. Sánchez AR, Rogers RS, Sheridan PJ. Tetracycline and other tetracycline-derivative staining of the teeth and oral cavity. *Intern J Dermatol* 2004;43:709-15.
38. Wilhelm MP, Lynn Estes L. Vancomycin. *Mayo Clin Proceed* 1999;74:928-35.