

Pokrzywka po trimethoprimie z sulfamethoxazolem – opis przypadku i przegląd piśmiennictwa

Urticaria after trimethoprim with sulfamethoxazole – case report and literature review

Katarzyna Korzeniowska¹, Katarzyna Grabańska-Martyńska²

¹ Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Kardiologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

² Klinika Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Wstęp. W okresie około- i pomenopauzalnym w organizmie kobiety dochodzi do wielu zmian, które zwiększają ryzyko zakażenia układu moczowego. Rekomendacje Towarzystw Urologicznych i Ginekologicznych zalecają stosowanie jako leku przeciwbakteryjnego połączenia trimetoprimu z sulfametoksazolem. Jest ono zalecane w profilaktyce bezobjawowej bakterii (terapia ciągła i okresowa) oraz niepowikłanym i powikłanym zapaleniu pęcherza moczowego. **Materiał i metody.** Artykuł przedstawia przypadek 48-letniej pacjentki z zakażeniem układu moczowego, u której po zastosowaniu połączenia trimetoprimu z sulfametoksazolem wystąpiła reakcja uczuleniowa pod postacią pokrzywki. **Wyniki.** U pacjentki odstawiono lek, włączono lek antyhistaminowy doustnie oraz glikokortykosteroidy dożylnie uzyskując poprawę w zakresie zmian skórnych. **Wnioski.** W leczeniu zakażenia układu moczowego wykorzystuje się leki przeciwbakteryjne, między innymi skojarzony preparat trimetoprim z sulfametoksazolem. Ponieważ zakażenia układu moczowego są jednymi z najczęstszych chorób infekcyjnych u kobiet w okresie około- i pomenopauzalnym wymagają stosowania nie tylko skutecznych ale także dobrze tolerowanych leków przez pacjentki. Należy poinformować pacjentów o możliwych działaniach niepożądanych leku, w tym między innymi możliwości wystąpienia pokrzywki. (*Farm Współ* 2023; 16: 271-274) doi: 10.53139/FW.20231638

Słowa kluczowe: trimetoprim z sulfametoksazolem, działanie niepożądane, pokrzywka, zakażenia układu moczowego

Summary

Introduction. During the perimenopausal and postmenopausal periods, the female body undergoes many changes that increase the risk of urinary tract infection. Urological and Gynecological Societies recommend using a combination of trimethoprim and sulfamethoxazole to prevent asymptomatic bacteriuria (continuous and periodic therapy) and uncomplicated and complicated cystitis. **Material and methods.** The article presents the case of a 48-year-old female patient who developed a sensitization reaction in the form of urticaria after using the drug trimethoprim with sulfamethoxazole. **Results.** The patient was discontinued from the antibiotic and started antihistamines and intravenous corticosteroids, with improvement. **Conclusions.** Antibacterial drugs are used to treat urinary tract infections, including the combination of trimethoprim and sulfamethoxazole. Since urinary tract infections are one of the most common infectious diseases in women in the peri- and postmenopausal period, they require the use of not only effective but also well-tolerated drugs. Patients should be informed of the possible adverse effects of the drug, including the possibility of urticaria. (*Farm Współ* 2023; 16: 271-274) doi: 10.53139/FW.20231638

Keywords: trimethoprim and sulfamethoxazole, adverse effect, urticaria, urinary tract infection

Wstęp

Zakażenia dróg moczowych (ZUM) u kobiet są jedną z najczęstszych infekcji występujących na różnych etapach ich życia. Szczególnie częste, manifestujące się klinicznie infekcje obserwuje się u aktywnych seksualnie kobiet w wieku 20–30 lat oraz u kobiet po menopauzie. Kobiety są znacznie bardziej podatne na ZUM niż mężczyźni, głównie ze względu na budowę anatomiczną dolnych dróg moczowych i ich bliską lokalizację do narządów rozrodczych. **Żeńska cewka moczowa** jest stosunkowo krótka, co zmniejsza odległość, którą muszą pokonać wnikające bakterie. Bliskość odbytu ułatwia kolonizację zarówno narządów rozrodczych, jak i dalszych odcinków dróg moczowych przez gatunki *Escherichia coli*, *Enterococcus fecalis* i *Streptococcus*. Czynnikiem ryzyka są także aktywność seksualna oraz nadmierne używanie środków higieny intymnej, które zakłócają naturalny mikrobiom pochwy. W okresie pomenopauzalnym spadający poziom estrogenów zakłóca działanie nabłonka pochwy, przyczyniając się do jego stopniowej atrofii, natomiast niedobór glikogenu zmniejsza liczbę bakterii kwasu mlekowego. W rezultacie pochwa w tym okresie życia kobiety jest często kolonizowana przez inne bakterie, głównie *Escherichia coli*, które mogą się rozprzestrzeniać i infekować drogi moczowe. Dodatkowymi czynnikami sprzyjającymi zakażeniom układu moczowego w tym okresie jest obniżenie narządu rodnego i nietrzymanie moczu, leczenie chirurgiczne układu moczowo-płciowego w wywiadzie oraz zmiany statyki narządów miednicy mniejszej – szczególnie takie, które powodują znaczne zaleganie moczu w pęcherzu moczowym po mikcji. Szacuje się, że ten typ zakażeń rozwija się od 30 do 50% kobiet w wieku powyżej 50 lat, a co druga kobieta miała w swoim życiu co najmniej jedno ZUM. Objawowe zakażenie dróg moczowych przynajmniej raz w życiu przechodzi 10–60% wszystkich kobiet, a ryzyko zakażenia rośnie wraz z wiekiem [1-5].

Ponieważ w okresie około- i pomenopauzalnym niedobory estrogenów mogą sprzyjać nietrzymaniu moczu i zakażeniom układu moczowego, przeprowadzono badania, w których podawano estrogeny miejscowo do pochwy (ale nie ogólnie) co znamienne zmniejszało ryzyko bakteriurii [6]. Celowość stosowania miejscowego estrogenów u kobiet w okresie około- i pomenopauzalnym w celu przeciwdziałania zakażeniom układu moczowego potwierdzają zalecenia towarzystw naukowych [7].

Zakażenia układu moczowego klasyfikuje się na bezobjawowe lub objawowe. Rozpoznanie zakażenia bezobjawowego opiera się na wynikach badań moczu. Ze względu na umiejscowienie ujścia zewnętrznego cewki moczowej u kobiet istotne znaczenie ma właściwe pobranie próbki do badania. Kluczowym kryterium stosowanym w diagnostyce ZUM jest liczba leukocytów; liczba > 10 leukocytów/ mm^3 sugeruje infekcję. Zanieczyszczenie próbki wydzieliną pochwy zawierającą śluz i bakterie kwasu mlekowego może skutkować błędną diagnozą licznych nitok śluzu i obfitym rozwojem bakterii w osadzie moczu. Obecność śluzu może powodować błędną diagnozę białkomoczu. Miesiączka, krwawienie poporodowe lub inne krwawienie z macicy mogą zanieczyszczać próbki czerwonymi krwinkami. W przypadku ich występowania niezbędny jest szczegółowy wywiad i lepiej przygotowana powtórna analiza. Badaniem potwierdzającym ZUM jest także posiew moczu. Próbkę moczu należy pobrać do sterylnej pojemnika, aby uniknąć zanieczyszczenia, najlepiej z pierwszego porannego moczu. Obecność $\geq 10^5$ jednostek tworzących kolonie na mililitr (ang. *colony forming units per milliliter*, CFU/mL) potwierdza infekcję, natomiast antybiogram pozwala na weryfikację, czy zastosowane leczenie może być skuteczne [1,8]. W badaniach analizujących patogeny wywołujące zakażenia dróg moczowych u osób bez cukrzycy najczęściej stwierdza się obecność *Escherichia coli* (69%), kolejno *Enterococcus spp.* (10%), *Klebsiella spp.* (4%), *Pseudomonas aeruginosa* (4%), *Proteus spp.* (4%) i *Staphylococcus spp.* (2%). Natomiast u pacjentów z cukrzycą najbardziej typowymi identyfikowanymi patogenami są *Escherichia coli* (71%), *Klebsiella spp.* (6%), *Staphylococcus spp.* (5%) i *Enterococcus spp.* (4%) [9].

Rekomendacje American Urological Association, Canadian Urological Association, Society of Urodynamics, Female Pelvic Medicine and Urogenital Reconstruction, European Urological Society zalecają stosowanie jako leku przeciwbakteryjnego połączenia trimetoprim z sulfametoksazolem. Jest ono zalecane w profilaktyce bezobjawowej bakteriurii (terapia ciągła i okresowa) oraz niepowikłanym i powikłanym zapaleniu pęcherza moczowego [10]. Jego stosowanie może wywołać reakcję alergiczną.

Opis przypadku

Pacjentka, lat 48, została przyjęta na Oddział z powodu dolegliwości bólowych kręgosłupa oraz

stawów obwodowych celem poszerzenia diagnostyki i ewentualnej modyfikacji leczenia. W wywiadzie dodatkowo stan po zakrzepicy żyłnej kończyny dolnej prawej. W badaniu przedmiotowym przy przyjęciu stwierdzono bolesność i ograniczenie ruchomości kręgosłupa we wszystkich odcinkach. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono niskie parametry zapalne oraz cechy zakażenia układu moczowego w badaniu ogólnym moczu. W trakcie hospitalizacji włączono leczenie przeciwbakteryjne połączeniem trimetoprimu z sulfametoksazolem (uczulenia na amoksycylinę w wywiadzie). Po dwóch dawkach leku stwierdzono reakcję uczuleniową w postaci uogólnionej pokrzywki. Pacjentka konsultowana dermatologicznie, rozpoznano pokrzywkę uogólnioną oraz zalecono włączenie leków antyhistaminowych doustnie oraz glikokortykosteroidy dożylnie. Po włączeniu zaleconego leczenia uzyskano poprawę w zakresie zmian skórnych.

Omówienie

Skojarzony preparat trimetoprimu z sulfametoksazolem (kotrimoksazol) w stosunku 1:5 to lek przeciwbakteryjny stosowany doustnie i pozajelitowo. Obie substancje blokują dwa miejsca w szlaku metabolicznym syntezy kwasu foliowego. Sulfametoksazol jest kompetencyjnym antagonistą kwasu para-aminobenzoowego przez co hamuje tworzenie kwasu dihydrofoliowego z kwasu para-aminobenzoowego; trimetoprim hamuje redukcję kwasu dihydrofoliowego do tetrahydrofolianu, co powoduje hamowanie kolejno enzymów szlaku kwasu foliowego. Działanie to prowadzi do znaczącego wzajemnego nasilenia aktywności *in vitro* tych dwóch składników. Spektrum przeciwbakteryjne skojarzonego preparatu obejmuje między innymi pałeczki szczepu powodujące zakażenie układu moczowego – dość duży odsetek szczepów wrażliwych (*E. coli*) [10-14].

Oba składniki są szybko wchłaniane z przewodu pokarmowego. Trimetoprim jest słabą zasadą o właściwościach lipofilnych, której stężenie jest zwykle większe w tkankach niż w osoczu – w płucach i nerkach (szczególnie duże), w żółci, wydzielinie i tkance gruczołu krokowego, ślinie, płwocinie oraz pochwie. Stężenia leku osiągnane w cieczy wodnistej oka, pokarmie kobiecym, płynie mózgowo-rdzeniowym, wydzielinie ucha środkowego, płynie maziowym oraz płynach międzykomórkowych są wystarczające do uzyskania działania przeciwbakteryjnego. Trimetoprim przenika do płynu owodniowego i tkanek płodu, osiągając stę-

żenie zbliżone do stężenia w osoczu matki. Niektóre z jego metabolitów są mikrobiologicznie czynne, wydalany jest głównie przez nerki. Sulfametoksazol jest słabym kwasem, którego czynne stężenie w płynie owodniowym, cieczy wodnistej oczu, żółci, płynie mózgowo-rdzeniowym, wydzielinie ucha środkowego, płwocinie, płynie maziowym oraz płynach międzykomórkowych wynosi 20–50% stężenia w osoczu [11-14]. Połączenie trimetoprimu z sulfametoksazolem jest dobrze tolerowane przez większość pacjentów. Opisano jednak rzadkie przypadki groźnych dla życia działań niepożądanych – zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka [zespół Lyella], ostra martwica wątroby, agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna i inne zaburzenia układu krwiotwórczego i krwi oraz reakcje nadwrażliwości oddechowej [11-16].

Sulfonamidy to związki zaliczane przez wiele lat do silnych alergenów. Obecnie liczba osób nadwrażliwych na te leki jest coraz mniejsza. Wpłynęło na to przede wszystkim wprowadzenie do leczenia kotrimoksazolu, w którego skład wchodzi: sulfonamid – sulfametoksazol i chemioterapeutyk bakteriobójczy należący do innej grupy leków – trimetoprim. Jego dodanie pozwoliło na znaczne zmniejszenie dawki sulfametoksazolu, co spowodowało zmniejszenie właściwości uczulających. Drugą przyczyną jest ograniczenie ilości preparatów sulfonamidów do stosowania zewnętrznego. W efekcie przy pierwotnym uczuleniu na inne aminy aromatyczne rzadziej powstaje wtórna alergia na sulfonamidy w następstwie odczynów krzyżowych [17]. Jeśli u danej osoby wystąpiła reakcja alergiczna na preparat trimetoprimu z sulfametoksazolem nie ma możliwości sprawdzenia, który składnik spowodował to działanie niepożądane. Osobom, u których wystąpiła reakcja alergiczna na jeden sulfonamid, zwykle zaleca się unikanie innych leków z tej grupy. Alergia na sulfonamidy nie zawsze utrzymuje się przez całe życie i nie zawsze występuje reakcja krzyżowa [18-19]. U pacjentów, u których w wywiadzie wystąpiły reakcje natychmiastowe, można wykonać testy skórne – ich wynik jest rzadko pozytywny. Testy prowokacyjne są użytecznym narzędziem dla pacjentów z natychmiastowymi i opóźnionymi reakcjami na sulfonamidy. Rola odczulania sulfametoksazolem jest kontrowersyjna, ponieważ częstość występowania reakcji nadwrażliwości jest podobna w przypadku odczulania i prowokacji lekiem [20].

Podsumowanie

Leczenie zakażenia pęcherza moczowego polega na stosowaniu przez kilka dni (zwykle 3-7) leku przeciwbakteryjnego, między innymi skojarzonego preparatu trimetoprimu z sulfametoksazolem. Ponieważ zakażenia układu moczowego są jednymi z najczęstszych chorób infekcyjnych u kobiet w okresie około- i pomenopauzalnym wymagają stosowania nie tylko skutecznych, ale także dobrze tolerowanych leków przez pacjentki. Należy poinformować pacjentów o objawach podmiotowych i przedmiotowych reakcji skórnych oraz konieczności dokładnego ich monitorowania.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Katarzyna Korzeniowska

Zakład Farmakologii Klinicznej

Katedra Kardiologii

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

ul. Marii Magdaleny 14; 61-848 Poznań

☎ (+48 61) 853 31 61

✉ katakorz@wp.pl

Piśmiennictwo/References

1. Czajkowski K, Broś-Konopielko M, Teliga-Czajkowska J. Urinary tract infection in women. *Menopause Rev.* 2021;20(1):40-7.
2. Caretto M, Giannini A, Russo E, et al. Preventing urinary tract infections after menopause without antibiotics. *Maturitas.* 2017;99:43-6.
3. Jung C, Brubaker L. The etiology and management of recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Climacteric.* 2019;22(3):242-9.
4. Sanyaolu LN, Cooper E, Read B, et al. Impact of Menopausal Status and Recurrent UTIs on Symptoms, Severity, and Daily Life: Findings from an Online Survey of Women Reporting a Recent UTI. *Antibiotics (Basel).* 2023;12(7):1150.
5. Stamm WE, Raz R. Factors contributing to susceptibility of postmenopausal women to recurrent urinary tract infections. *Clin Infect Dis.* 1999;28:723-5.
6. Bonkat G, Bartoletti R, Bruyère F et al. EAU Guidelines on Urological Infections European Association of Urology 2020. <https://uroweb.org/guideline/urological-infections/> [data dostępu: 11.12.2023].
7. Cody JD, Jacobs ML, Richardson K et al. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;10:CD001405.
8. <https://www.termedia.pl/poz/Zakazenie-drog-moczowych-u-kobiet,42585.html> [data dostępu: 11.12.2023].
9. Malmartel A, Ghasarossian Ch. Bacterial resistance in urinary tract infections in patients with diabetes matched with patients without diabetes. *J Diabetes Complications.* 2016;30:705-9.
10. Anger J, Lee U, Ackerman AL, et al. Recurrent uncomplicated urinary tract infections in women: AUA/CUA/SUFU guideline. *J Urol.* 2019;202:282-9.
11. <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=795> [data dostępu 11.12.2023].
12. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513232/> [data dostępu 11.12.2023].
13. <https://www.drugs.com/dosage/sulfamethoxazole-trimethoprim.html> [data dostępu 11.12.2023].
14. www.urpl.gov.pl [data dostępu 11.12.2023].
15. García Aguado C, Martínez R, Laguna F, et al. Skin reactions to trimethoprim-sulfamethoxazole in Spanish patients with AIDS. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 1989;7(3):177.
16. Fernández Ruiz D, Merino Bueno MDC, Sádaba Acuña MA. Hiperkalemia secondary to trimethoprim-sulfamethoxazole. *Med Clin (Barc).* 2021;156(8):415-6.
17. <https://www.mp.pl/artykuly/17069,sulfonamidy-odczyny-krzyzowe-i-odczulanie> [data dostępu 11.12.2023].
18. <https://www.allergy.org.au/patients/drug-allergy/sulfonamide-antibiotic-allergy> [data dostępu 11.12.2023].
19. Dorn JM, Alpern M, McNulty C, et al. Sulfonamide Drug Allergy. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2018;18(7):38.
20. Khan DA, Knowles SR, Shear NH. Sulfonamide Hypersensitivity: Fact and Fiction. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(7):2116-23.