

Osutki polekowe

Drug eruptions

MAGDALENA CZARNECKA-OPERACZ, PAWEŁ SILNY

Katedra i Klinika Dermatologii oraz Ośrodek Diagnostyki Chorób Alergicznych Akademii Medycznej,
ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań

Zmiany skórne będące wynikiem stosowania leków podawanych ogólnie lub zewnętrznie ze względu na znaczną różnorodność obrazu klinicznego mogą sprawiać niekiedy duży problem diagnostyczny. W pracy omówiono podstawowe mechanizmy powstawania niepożądanych działań leków, których możliwość przewidywania uzależniona jest od właściwości farmakologicznych poszczególnych preparatów, jak i indywidualnych cech każdego pacjenta. Ponadto autorzy przedstawiają najczęściej występujące kliniczne postacie osutek polekowych z uwzględnieniem czynników etiologicznych, obrazu klinicznego i postępowania leczniczego.

Alergia Astma Immunologia, 2000, 5(3), 165-174

Słowa kluczowe: leki, działanie niepożądane, zmiany skórne

Skin lesions provoked by systemic or topical treatment constitute a difficult clinical and diagnostic problem. This paper presents basic mechanisms of drug adverse reactions, which are related to the pharmacological characteristics of medications and individual reactivity of patients. We also discuss the most common drug eruptions, their clinical picture, etiological factors and therapeutical procedures.

Alergia Astma Immunologia, 2000, 5(3), 165-174

Key words: medications, adverse reactions, skin lesions

Osutki polekowe (*Dermatitis postmedicamentosa*) są to zmiany dotyczące skóry i błon śluzowych wywołane lekami stosowanymi miejscowo lub ogólnie, charakteryzujące się różnorodnością objawów klinicznych w zależności od mechanizmu powstawania i czynników wywołujących. W związku z faktem, że skóra w przypadkach reakcji polekowych zajęta jest częściej niż inne narządy naszego organizmu, została ona uznana za tzw. narząd „sygnalowy” i zajmuje szczególnie ważne miejsce w procesie diagnostycznym niepożądanych reakcji polekowych.

Częstość występowania objawów niepożądanych po zażyciu leków ocenia się na około 15-30% chorych hospitalizowanych. Ponadto leki, w zależności od badanej populacji, są przyczyną około 0,2-29,3% skierowań na oddziały szpitalne [1]. Śmiertelność z powodu szkodliwego działania leków ocenia się na 0,01% pacjentów oddziałów chirurgicznych i 0,1% oddziałów wewnętrznych [1]. Najczęściej podawanymi przyczynami zgonów z powodu niepożądanych działań leków są owrzodzenia i krwawienia z przewodu pokarmowego, krwawienia z innych narządów, anemia aplastyczna, uszkodzenie wątroby, niewydolność nerek oraz reakcje anafilaktyczne [2]. Częste zgony obserwuje się także w przypadku wystąpienia zespołu Lyella.

Polekowe odczyny i osutki skórne klasyfikować można zarówno na podstawie cech klinicznych, jak i patofizjologicznych. Podstawowym podziałem niepożądanych reakcji na leki jest klasyfikacja na 2 grupy (tabela I). Pierw-

Tabela I. Rodzaje niepożądanych działań leków

Przewidywalne niepożądane działania leków
Objawy toksyczne
Objawy uboczne
Objawy wtórne lub pośrednie: zależne bezpośrednio od leku związane z daną jednostką chorobową
Interakcje lekowe: farmakodynamiczne farmakokinetyczne
Nieprzewidywalne niepożądane działania leków
Nietolerancja leków
Reakcje idiosynkratyczne
Reakcje pseudoalergiczne
Reakcje alergiczne

szą z nich stanowią objawy przewidywalne, zależne od farmakologicznych właściwości zastosowanego leku, natomiast w skład drugiej grupy wchodzi objawy nieprzewidywalne, które determinowane są nie tylko przez właściwości farmakologiczne leku, lecz również przez indywidualne cechy każdego pacjenta. Reakcje przewidywalne związane są z mechanizmem nieimmunologicznym i dotyczą 80% wszystkich objawów niepożądanych [1], natomiast reakcje nieprzewidywalne mogą być zależne zarówno od mechanizmu immunologicznego, jak i nieimmunologicznego.

W skład pierwszej grupy, czyli reakcji przewidywalnych wchodzi objawy toksyczne, objawy uboczne, objawy wtórne i pośrednie oraz interakcje lekowe. Ponadto do reakcji niepożądanych, możliwych do przewidzenia, zalicza się zaburzenia metaboliczne, teratogenność oraz polekowe uszkodzenia chromosomalne. Możliwość przewidywania powyższych reakcji związana jest z prowadzeniem przedklinicznej (opartej na badaniach na organizmach zwierzęcych) i klinicznej (doświadczenia na organizmach ludzkich) oceny niepożądanego działania poszczególnych leków [2]. Reakcje nieprzewidywalne należące do drugiej grupy dzielą się na nietolerancję leków, reakcje idiosynkratyczne, pseudoalergiczne oraz odczyny alergiczne.

Przewidywalne niepożądane działania leków

Objawy toksyczne związane są z przyjmowaniem przez pacjenta dawek leków większych, niż dopuszczalne (np. krwotok po przedawkowaniu doustnych leków przeciwwątrobowych) lub nieprawidłowościami w zakresie metabolizmu oraz wydalania z ustroju leku podanego w odpowiednich dawkach. Przykładowo u chorych z niewydolnością nerek może dojść do powstania objawów toksycznych po zastosowaniu antybiotyków aminoglikozydowych mimo, że były one pobierane w zalecanej dawce [1].

Objawy uboczne będące najczęstszymi z objawów niepożądanych są efektem niepożądanego działania farmakologicznego leku podawanego we właściwych dawkach. Zmiany kliniczne mogą charakteryzować się suchością błon śluzowych i sennością po zastosowaniu leków przeciwhistaminowych, łysieniem po lekach cytostaticznych i immunosupresyjnych, uszkodzeniem wątroby po metotreksacie lub tachykardią po zażyciu β_2 -agonistów [3]. Długotrwała ekspozycja na niektóre leki (np. związki złota, srebra, bizmutu) może prowadzić do ich kumulacji oraz odkładania się w skórze w postaci złogów. Ponadto, po wieloletniej ekspozycji na leki arsenowe mogą powstawać ogniska rogowacenia oraz raki skóry.

Objawy wtórne lub pośrednie mogą być zależne bezpośrednio od leku lub są związane z określoną jednostką chorobową. Zmiany związane bezpośrednio z lekiem wynikają z ingerencji preparatu we florę drobnoustrojów bytujących na skórze i błonach śluzowych. Przykładem jest m.in. nadmierny wzrost *Clostridium difficile* w przewodzie pokarmowym u chorych przyjmujących przewlekle niektóre antybiotyki. Ponadto długotrwała kortykosteroidoterapia, immunosupresja lub antybiotyko-terapia mogą wpłynąć na nadmierny rozwój *Candida albicans* i przejście jej z formy saprofitującej do patogennej. Typowym przykładem objawów pośrednich, zależnych od jednostki chorobowej będącej wskazaniem do podania leku, jest odczyn Jarischa-Herxheimera, który charakteryzuje się nasileniem objawów klinicznych choroby w następstwie wdrożonego leczenia. Objawy ogólne, takie jak gorączka, dreszcze, powiększenie węzłów chłonnych, bóle

stawowo-mięśniowe oraz nasilenie zmian skórnych mogą pojawić się przykładowo po zastosowaniu penicyliny w przebiegu infekcji spowodowanej *Treponema pallidum* lub *Borrelia burgdorferii*. Objawy te uznawane są za wynik uwalniania endotoksyn z zabitych krętków [1,4]. Niekiedy także obserwuje się powstawanie wysypki pokrzywkowej po zastosowaniu ampicyliny u chorych z mononukleozą zakaźną [3].

Interakcje leków opierają się na zmianie działania jednego leku przez wcześniejsze bądź jednoczesne podanie drugiego leku (interakcje między lekami) lub zmianie działania leku przez pożywienie (interakcje leków ze składnikami pożywienia) [2]. W efekcie działanie jednego z leków jest zwykle zmniejszone lub zwiększone. Interakcje leków mogą mieć niekiedy charakter pożądany i wykorzystywane są do tzw. terapii skojarzonej (np. w leczeniu nadciśnienia tętniczego, astmy oskrzelowej, niektórych zakażeń i chorób nowotworowych). W przypadku interakcji niepożądanych mogą one być przyczyną braku efektu leczenia lub wystąpienia działań ubocznych. Mechanizmy interakcji leków mają charakter farmakodynamiczny lub farmakokinetyczny [2].

Do interakcji farmakodynamicznych dochodzi przy jednoczesnym podaniu leków wykazujących takie samo lub przeciwne działanie farmakologiczne, co w efekcie doprowadza do zmiany wrażliwości oraz reaktywności tkanek pod wpływem działania jednego leku na drugi. Tego typu interakcje dotyczą zarówno leków o podobnych działaniach farmakologicznych (nadmierne działanie antycholinergiczne występujące przy jednoczesnym stosowaniu leków przeciwpaczkowych np. chlorpromazyne, przeciwparkinsonowych np. triheksyfenidyl i trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych np. amitryptylina) lub leków o przeciwnych działaniach farmakologicznych (osłabienie działania hipoglikemizującego insuliny i doustnych leków przeciwcukrzycowych przy równoczesnym stosowaniu tiazydów oraz niektórych leków moczopędnych podnoszących poziom glukozy w surowicy krwi). Znany powszechnie przykładem interakcji leków jest efekt kojarzenia terfenadyny z lekami hamującymi jej metabolizm wątrobowy. Terfenadyna – lek antyhistaminowy w trakcie jednoczesnego stosowania z ketokonazolem lub erytromycyną może wywoływać silne działanie arytmogenne („kardiotoksyczne”). Na skutek blokowania przez te leki cytochromu P-450, CYP3A4 (przekształcającego terfenadynę w czynny kwaśny metabolit odpowiedzialny za działanie antyhistaminowe) dochodzi do upośledzenia metabolizmu terfenadyny, jej kumulacji i blokowania przez nią późnego repolaryzacyjnego prądu potasowego, co w efekcie powoduje wydłużenie odstępu QT [5]. Z tzw. interakcją receptorową spotykamy się w przypadku jednoczesnego stosowania leków będących inhibitorami enzymu monoaminooksydazy – MAO rozkładającego katecholaminy (np. noradrenaline) i pośrednio działających amin sympatykomimetycznych. Może dojść wówczas do rozwoju przełomu nadciśnieniowego. Podobne, niepożądane reakcje mogą

wystąpić także po spożyciu przez pacjentów leczonych inhibitorami MAO pokarmów i napojów zawierających duże ilości tyraminy metabolizowanej przez ten enzym np. niektórych serów, napojów alkoholowych, skoncentrowanych wyciągów z drożdży, fasoli czy marynowanych śledzi. Jeżeli działanie enzymu (MAO) jest zahamowane, niezmetabolizowana tyramina może kumulować się uwalniając katecholaminy z neuronów adrenergicznych [2].

Interakcja farmakokinetyczna jest to zmiana siły i czasu trwania klinicznej odpowiedzi na zastosowany pojedynczy lek lub kilka leków wchodzących w interakcję, podczas gdy typ spodziewanej reakcji nie ulega zmianie. Zaburzenia te dotyczą odmienności wynikających ze zmienionej absorpcji leku z przewodu pokarmowego (np. zmiana pH żołądka, zmiana motoryki, wpływ pokarmów), dystrybucji (np. wypieranie leków z miejsc wiążących w białkach przez inne leki), metabolizmu lub wydalania nerkowego (zmiana pH moczu, zmiana aktywnego transportu) [2]. W przypadku odmiennego metabolizmu leku możemy mieć do czynienia z jego zwiększeniem lub hamowaniem. Przykładowo fenobarbital lub fenytoina nasilają metabolizm teofiliny przez mikrosomalne enzymy wątrobowe, natomiast β -adrenolityki, antagoniści wapnia, cymetydyna, erytromycyna i ciprofloksacyna hamują jej wątrobowy metabolizm, co w efekcie prowadzi do obniżenia lub zwiększenia jej stężenia w surowicy krwi [1,2].

Nieprzewidywalne niepożądane działania leków

Nietolerancja leków określana jest jako „nasilona odpowiedź na związek chemiczny bez współistnienia nieprawidłowości jego metabolizmu, wydalania lub biodostępności” [1]. Przykładami nietolerancji mogą być tachykardia po jednej dawce agonisty receptora β_2 w aerozolu, ciężkie kołatanie serca i bezsenność po α -agonistach lub szum w uszach po pojedynczej dawce kwasu acetylosalicylowego [3].

Reakcja idiosynkratyczna określana jest jako „uwarunkowana genetycznie nieprawidłowa reaktywność na związki chemiczne”, która może występować pod postacią „krańcowej wrażliwości na małe dawki lub krańcowej niewrażliwości na duże dawki leku” [6]. Reakcja ta jest niemożliwa do przewidzenia w trakcie doświadczeń na zwierzętach i jest niezależna od mechanizmów immunologicznych. Przykładem tego typu genetycznie uwarunkowanych nieprawidłowości jest niedobór dehydrogenazy glukozy 6-fosforanu, enzymu odpowiedzialnego za zachowanie integralności komórkowej krwinek czerwonych. Defekt ten ujawnia się po podaniu niektórych leków, np. sulfonamidów, leków przeciwmalarycznych, nitrofurantoiny i występuje wśród niektórych osobników populacji afrykańskich lub śródziemnomorskich. Klinicznie manifestuje się on anemią hemolityczną [1]. Z innych schorzeń typowym przykładem reakcji idiosynkratycznej jest toczek rumieniowaty układowy, ujawniający się u ludzi z fenotypem powolnie acetylującym po niektórych lekach, takich jak hydralazyna, prokainamid lub izoniazyd [7].

Reakcje pseudoalergiczne swoim obrazem klinicznym odpowiadają najczęściej reakcji alergicznej typu natychmiastowego, jednak nie stwierdza się w ich przypadku udziału mechanizmu immunologicznego udowodnionego w chorobach alergicznych. Charakterystycznym przykładem tego rodzaju schorzeń jest część pokrzywek przewlekłych niealergicznych, w których degranulacja mastocytów i granulocytów zasadochłonnych odbywa się na drodze kontaktu z tzw. bezpośrednimi uwalniaczami histaminy z pominięciem mechanizmów immunologicznych. Uwalniaczami histaminy mogą być m.in. roztwory hiperosmolarne (np. mannitol) oraz środki kontrastujące. Podobny typ reakcji mogą wywołać także inhibitory konwertazy angiotensynowej (np. kaptopril, enalapril) oraz kwas acetylosalicylowy hamujący aktywność cyklooksygenazy, enzymu uczestniczącego w przemianach kwasu arachidonowego prowadzących do syntezy prostaglandyn.

Polekowe reakcje alergiczne rozwijają się na podłożu reakcji immunologicznych typu I, II, III oraz IV. Klasycznymi przykładami alergicznej reakcji natychmiastowej są pokrzywka ostra i obrzęk naczynioruchowy. Szczególnie często przyczyną wystąpienia pokrzywki, obrzęku naczynioruchowego, podobnie jak i układowych reakcji anafilaktycznych jest nadwrażliwość na penicylinę oraz inne antybiotyki, takie jak β -laktamy, pirazolony, sulfonamidy i białka obcogatunkowe. Reakcje alergiczne typu II i III mogą wywoływać różnorodne objawy, które z reguły pojawiają się po kilku godzinach od przyjęcia leku. U podłoża tych reakcji leży powstawanie kompleksów immunologicznych (przeciwciało-lek) prowadzące do aktywacji układu dopełniacza lub wiązania antygenów i przeciwciał na powierzchni komórek powodując ich cytotoksyczne uszkodzenie. Przykładami klinicznymi są m.in. plamica hiperergiczna, plamica barwnikowa, rumień wielopostaciowy wysiękowy, rumień guzowaty i choroba posurowicza. Z kolei klasycznym przykładem polekowych objawów niepożądanych powstających na podłożu reakcji alergicznej typu IV jest wyprysk kontaktowy, którego przyczyną jest często alergia na preparaty farmakologiczne stosowane w leczeniu miejscowym lub składniki samego podłoża leku. Należą do nich antybiotyki, sulfonamidy, środki dezynfekcyjne i znieczulające, balsam peruwiański, rezorcyna, podłoża maściowe oraz środki konserwujące.

Z klinicznego punktu widzenia w przebiegu osutek polekowych rozwijających się na podłożu opisanych reakcji u pacjenta mogą wystąpić praktycznie wszystkie rodzaje wykwitów skórnych. Tak więc obserwować można bąble pokrzywkowe z towarzyszącym świądem skóry, wykwity pęcherzowe, liszajowate, plamicę, zmiany barwnikowe, trądzikowe, martwicze, zaburzenia wzrostu paznokci i włosów, jak też zmiany łuszczycopodobne [8].

Różnorodność cech morfologicznych poszczególnych wykwitów niekiedy może sprawiać problem diagnostyczny tym bardziej, że różne leki powodują dość często identyczne zmiany skórne, a ten sam lek może wywoływać odmienne rodzaje osutek [9].

Kliniczne postaci osutek polekowych

Plamica małopłytkowa objawowa (*Purpura thrombocytopenica symptomatologica*) jest zaburzeniem dotyczącym płytek krwi charakteryzującym się wynaczynieniami do skóry, tkanki podskórnej lub błon śluzowych. Wśród leków czynnikiem przyczynowym najczęściej są sulfonamidy, salicylany, chloramfenikol, pochodne kwasu fenylobarbiturowego (środki nasenne i uspokajające) oraz pochodne fenotiazyny. Plamica małopłytkowa objawowa może także towarzyszyć schorzeniom nowotworowym, układowym, chorobom zakaźnym i posocznicy.

Plamica hiperergiczna, alergiczne lub leukoklastyczne zapalenie naczyń (*Purpura hyperergica, vasculitis allergica, leukoclastica*) charakteryzuje się występowaniem rozsianych wykwitów zarówno krwotocznych jak i różnopościowych, np. grudkowych, pęcherzowych, a w części przypadków z towarzyszącym martwiczym rozpadem tkanek. Najczęstszym umiejscowieniem zmian skórnych są wyprostne powierzchnie kończyn, ale mogą one dotyczyć praktycznie wszystkich okolic ciała. Do leków wyzwalających należą preparaty przeciwbakteryjne, zwłaszcza antybiotyki β -laktamowe i sulfonamidy.

W odmianie Henocha-Schoenleina (*Purpura Henoch-Schoenlein*) oprócz wykwitów skórnych stwierdza się dodatkowo zmiany nerkowe z odkładaniem się złożeń IgA i C3 w kłębkach (typ *glomerulonephritis*). Mogą występować też objawy „ostrego brzucha”. W leczeniu stosuje się glikokortykosteroidy ogólne w małych dawkach w skojarzeniu z sulfonami (np. Dapsone 100 mg/dobę), leki przeciwhistaminowe, uszczelniające naczynia. W przypadku plamicy hiperergicznej ważne jest, iż, oprócz leków, czynnikami wywołującymi mogą być między innymi bakterie (szczególnie często paciorkowce) oraz pokarmy.

Rumień wysiękowy wielopostaciowy (*Erythema multiforme exudativum*) charakteryzuje się występowaniem obrzękowych, sinoczerwonych ognisk rumieniowych, dobrze odgraniczonych od otoczenia. Czasem powstają zmiany pęcherzowe, dotyczące zarówno skóry, jak i błon śluzowych jamy ustnej. Wyróżnia się postać łagodniejszą (*minor*) i ciężką (*major*), która z kolei obejmuje odmianę Stevensa-Johnsona oraz najgroźniejszą, zagrażającą życiu pacjenta – toksyczną nekrolizę naskórka (*necrolysis toxica epidermalis* lub *toxic epidermal necrolysis Lyell* – TEN). Czynniki etiopatogenetyczne są różnorodne i należą do nich m.in. zakażenia wirusowe (głównie *herpes*), bakteryjne (głównie paciorkowce), *Mycoplasma* (przede wszystkim ciężkie zapalenia płuc) oraz leki, którymi są zazwyczaj sulfonamidy, barbiturany lub aspiryna.

Odmiana łagodniejsza rumienia wielopostaciowego (*Erythema multiforme minor*) obejmuje zmiany rumieniowo-obrzękowe o rozmaitym nasileniu objawów zapalnych, które wykazują skłonność do tworzenia koncentrycznych figur i obrączek. Mogą też powstawać pęcherze oraz zmiany krwotoczne. Zmiany skórne tego typu zlokalizowane są najczęściej na odsiebnych częściach kończyn

górných i dolnych, ale zajęte też mogą być błony śluzowe jamy ustnej i okolic płciowych. Układ zmian skórnych zazwyczaj jest symetryczny.

Odmiana ciężka rumienia wielopostaciowego (*Erythema multiforme – varietas major*) dzieli się na dwie jednostki chorobowe o ostrym i ciężkim przebiegu, są to:

- odmiana Stevensa-Johnsona
- toksyczna nekroliza naskórka (TEN – Lyell)

Zespół Stevensa-Johnsona charakteryzuje się występowaniem pęcherzy na błonach śluzowych, które zazwyczaj są krótkotrwałe i w związku z tym w obrazie klinicznym przeważają nadżerki. Na czerwieni wargowej tworzą się często nawarstwione, krwotoczne strupy. Wykwity skórne nie różnią się od występujących w odmianie łagodniejszej i dotyczyć mogą również tułowia i twarzy. Jednak najczęstszą lokalizacją wykwitów są błony śluzowe jamy ustnej i narządów płciowych, a czasem jamy nosowej oraz spojówki.

Początek choroby jest gwałtowny, występuje wysoka gorączka oraz bóle stawowe. Okres utrzymywania się objawów wynosi zwykle 3-6 tygodni, a niebezpieczeństwo stanowi możliwość poważnych powikłań ocznych oraz śpелzanie i zanik płytek paznokciowych.

Toksyczna nekroliza naskórka (*Toxic epidermal necrolysis Lyell* – TEN) charakteryzuje się występowaniem zmian rumieniowych i pęcherzowych w obrębie zarówno skóry, jak i błon śluzowych. Na skórze początkowo pojawiają się bolesne wykwity umiejscowione symetrycznie na twarzy i górnej połowie tułowia, które wykazują tendencję do gwałtownego rozprzestrzeniania się na skórę całego ciała. Niekiedy schorzenie rozpoczyna się rozległym rumieniem płonicopodobnym. Naskórek ulega „podminowaniu”, co prowadzi do jego rozległego śpелzania. Stanowi to objaw dominujący tego zespołu – tzw. dodatni objaw Nikolskiego. Występują też zmiany pęcherzowe i nadżerkowe na błonach śluzowych jamy ustnej, narządów płciowych i zmiany rogówkowe. Często stwierdza się także zmiany wielonarządowe, dotyczące głównie przewodu pokarmowego i układu oddechowego [10].

Przebieg schorzenia jest bardzo ciężki, gorączkowy, co wynika z obnażenia z naskórka rozległych powierzchni skóry oraz z wtórnych zaburzeń wodno-elektrolitowych. Masywna utrata płynów ustrojowych i białka może prowadzić do powstania poważnych zmian hemodynamicznych w postaci hypowolemii, zmniejszenia ilości oddawanego moczu oraz wzrostu poziomu mocznika i kreatyniny w surowicy krwi. Na skutek zaburzonych procesów regulacyjnych skóry i zniszczenia naturalnej bariery ochronnej w wyniku śpелzania naskórka może dojść do powstania ostrej niewydolności nerek oraz zakażenia bakteryjnego z posocznicą włącznie.

Początek objawów jest nagły i występuje często po zażyciu leku z powodu infekcji. Schorzenie to wyzwalają najczęściej antybiotyki, sulfonamidy, środki przeciwmala-

ryczne, przeciwdrgawkowe, leki moczopędne i niesterydowe środki przeciwzapalne [10].

W leczeniu rumienia wielopostaciowego, we wszystkich jego odmianach w przypadku tła polekowego – należy bezwzględnie przerwać podawanie podejrzanego preparatu i przyspieszyć wydalanie jego metabolitów z organizmu pacjenta. Dodatkowo podaje się leki przeciwhistaminowe, a miejscowo stosuje się kremy obojętne lub z zawartością glikokortykosteroidów niefluorowanych (prednizolonowe lub hydrokortyzonowe). W okolicach obnażonych z naskórka zastosowanie mają leki odkażające w roztworach lub aerozolach, ewentualnie z dodatkiem glikokortykosteroidów (Dexapocort, Oxycort i inne). Ciężkie odmiany rumienia wielopostaciowego wymagają hospitalizacji. W przypadku zespołu Stevensa-Johnsona stosuje się ponadto ogólną glikokortykosteroidoterapię.

Leczenie chorych z objawami zespołu Lyella jest takie, jak w oparzeniach drugiego stopnia i bezwzględnie wymaga hospitalizacji z pełnym zabezpieczeniem sterylności i gotowością reanimacyjną. Podaje się płyny wieloelektrolitowe i albuminy, stosuje się antybiotykoterapię ogólnie w celu przeciwdziałania wtórnym zakażeniom. Podawanie kortykosteroidów ogólnie wzbudza wiele kontrowersji, jednak nadal stanowi podstawę leczenia tego zespołu. Niektóre ośrodki preferują stosowanie tzw. terapii pulsowej polegającej na podawaniu megadawk kortykosteroidów dożylnie. Z innych obserwacji wynika, iż kortykosteroidy mogą wręcz przeciwnie – pogłębiać stan kliniczny pacjenta sprzyjając rozwojowi posocznicy [10]. Do czasu, kiedy nie zostanie dokładnie poznany patomechanizm zespołu Lyella, problem ten będzie zawsze wzbudzał wiele kontrowersji. Oprócz powyższych leków istnieją także próby stosowania Cyklosporyny A w leczeniu toksycznej nekrolizy naskórka.

Ze względu na bardzo ciężki przebieg schorzenia jak i znaczną śmiertelność sięgającą 30% przypadków choroby z zespołem Lyella powinni być prowadzeni przez doświadczonych lekarzy w ośrodkach dysponujących odpowiednim zabezpieczeniem medycznym.

Rumień guzowaty (*Erythema nodosum*) klinicznie manifestuje się ostrozapalnymi, bolesnymi guzami, umiejscowionymi głównie na przedniej powierzchni podudzi. Guzy te nie ulegają rozpadowi oraz ustępują bez pozostawiania blizn. Etiopatogeneza tego schorzenia jest niejednolita. Do rozwoju objawów może dochodzić po zastosowaniu takich leków, jak sulfonamidy, salicylany, gestageny (doustne środki antykoncepcyjne). Innymi czynnikami etiologicznymi mogą być zakażenia bakteryjne (paciorkowce, *Yersinia enterocolitica*, prątki gruźlicy), zakażenia wirusowe (mononukleozą zakaźną oraz toksoplazmozą). Ponadto *erythema nodosum* może towarzyszyć chorobie Crohna i *colitis ulcerosa*, a nierzadko nie udaje się wykryć czynników sprawczych.

Leczenie w przypadkach wywołanych lekami polega na odstawianiu wywołującego leku oraz według starej

metody podawanie *kalium iodatum* w ciągu 6-8 tygodni. Miejscowo stosuje się okłady z roztworu ichtiolu, maść ichtiolową 5-10%, maści zawierające heparynoidy oraz miejscowe preparaty glikokortykosteroidowe o średniej sile działania przez okres od 5 do 7 dni.

Rumień trwały (*Erythema fixum*) manifestuje się pojedynczymi wykwitami o brunatnym zabarwieniu, wyraźnie odgraniczonymi od skóry otoczenia, które charakterystycznie nawracają w tej samej lokalizacji po zażyciu leku wywołującego objawy. Początkowo zmiany skórne mogą mieć charakter rumieniowo-obrzękowy, jednak bardzo szybko zmieniają barwę na brunatną. Objawom skórnym nie towarzyszą żadne objawy podmiotowe, w związku z czym pacjenci często nie rejestrują ich pojawiania się. Okres utrzymywania się zmian skórnych może być wielomiesięczny.

Czynnikami wywołującymi mogą być rozmaite leki, takie jak barbiturany, sulfonamidy i inne. Istotne jest, że odstawianie leku nie powoduje natychmiastowego cofania się przebarwień, a leczenie polega praktycznie jedynie na odstawieniu i unikaniu stosowania leku wywołującego zmiany skórne.

Rumień obrączkowy odśrodkowy (*Erythema annulare centrifugum*) klinicznie charakteryzuje się występowaniem licznych, nieregularnych, obrączkowatych ognisk rumieniowych szerzących się obwodowo i ustępujących w części środkowej. Zmiany zajmują najczęściej tułów i kończyny. Wśród leków czynnikami wyzwalającymi mogą być penicylina, salicylany, piroxicam, hydrochlorotiazyd [11], cymetydyna [12] lub preparaty witaminy K [13]. Z innych czynników etiologicznych zwraca się uwagę także na ostre i przewlekłe zakażenia (również jelitowe drożdżyce), zakażenia pasożytami, produkty spożywcze oraz nowotwory złośliwe [14].

Pokrzywka (*Urticaria*) objawia się nagłym pojawieniem bąbli pokrzywkowych podobnych do wykwitu uzyskanego przy wykonywaniu skórnych testów punktowych, lub pojawiającego się po ukłuciu owada. Bąble pokrzywkowe mają wyraźne zarysy, płaską powierzchnię, są wyniosłe ponad poziom skóry otoczenia i towarzyszy im zwykle świąd lub pieczenie. Wielkość bąbli pokrzywkowych może wynosić od kilku milimetrów (*urticaria folliculata*) do kilku, a nawet kilkunastu centymetrów (*urticaria gigantea*). Bąble pokrzywkowe mogą mieć rozmaite kształty, niekiedy festonowate (*urticaria gyrata*). Czasami intensywny wysięk w obrębie bąbla, czy też jego pocieranie mogą spowodować utworzenie się pęcherzyka (*urticaria bullosa*). Rzadko obserwuje się wysięk krwotoczny do bąbla (*urticaria haemorrhagica*). Wysiewom pokrzywki niekiedy towarzyszyć może obrzęk naczynioruchowy, który pojawia się również niezależnie od wykwitów pokrzywkowych. Obrzęk naczynioruchowy najczęściej dotyczy warg i powiek, może pojawić się również na tułowiu i okolicach narządów płciowych, a w przypadku obrzęku naczynioruchowego błon śluzowych głośni i krtani może stanowić sytuację zagrażającą życiu.

Z uwagi na czas trwania, każda postać pokrzywki, bez względu na kryteria klasyfikujące może mieć przebieg ostry, nawracający lub przewlekły. Pokrzywkę uważa się za ostrą w przypadku, gdy wysiewy bąbli są sporadyczne, a okres ich pojawiania się (od pierwszego epizodu) nie przekracza 6 tygodni. Natomiast pokrzywka przewlekła to taka, w przypadku której okres ten jest dłuższy niż 6 tygodni. Pokrzywka przewlekła może przybierać postać ciągłą i wówczas wysiewy utrzymujące się ponad 6 tygodni pojawiają się przynajmniej 2 razy w tygodniu, oraz postać nawracająca w przypadkach, gdy okresy wolne od objawów są dłuższe [15].

Pokrzywka ostra (*Urticaria acuta*) najczęściej zależy od I mechanizmu reakcji immunologicznej; czynnikami wywołującymi są głównie antybiotyki, szczególnie penicylina. Czasami pokrzywka ta związana jest z działaniem bezpośrednim tzw. uwalniaczy histaminy (np. środki kontrastowe stosowane w radiologii) i wówczas ma podłoże nieimmunologiczne. Należy zwrócić uwagę na fakt, iż ostra pokrzywka występująca w trakcie wykonywania iniekcji leku lub bezpośrednio po niej może być zwiastunem rozpoczynającego się wstrząsu anafilaktycznego lub anafilaktycznego.

Pokrzywka typu choroby posurowiczej objawia się, oprócz typowych wykwitów skórnych, występowaniem objawów ogólnych takich jak: gorączka, bóle stawowe, nudności, wymioty, przejściowy białkomocz. Patomechanizm tego typu pokrzywki związany jest z III typem reakcji immunologicznej, a alergenami są głównie surowice podawane w celach profilaktycznych np. przeciwężcowe, ponadto mogą być immunoglobuliny stosowane w leczeniu choroby Kawasaki [16], penicylina i rzadziej inne antybiotyki.

Pokrzywka przewlekła (*Urticaria chronica*) o etiologii polekowej jest rzadsza, niż pokrzywka ostra i dotyczy głównie osób dorosłych. Typowym przykładem jest pokrzywka aspirynowa będąca wynikiem nietolerancji kwasu acetylosalicylowego, o niealergicznym podłożu. Najprawdopodobniej objawy pokrzywki aspirynowej zależne są od bloku enzymatycznego w przemianie kwasu arachidonowego (blok cyklooksygenazowej ścieżki przemiany), co w efekcie prowadzi do wzmożonej produkcji leukotrienów. W wielu przypadkach u takich chorych współistnieje nadwrażliwość na benzoesany, azobarwniki i większość niesterydowych leków przeciwzapalnych. Pokrzywkę przewlekłą może także wywoływać penicylina, inhibitory konwertazy angiotensynowej (captopril, enalapril) lub tzw. bezpośrednie wyzwalacze histaminy np. środki hiperosmolarne.

Rozpoznanie pokrzywki opiera się na stwierdzeniu jednopostaciowej osutki bąblowej, krótkotrwałym utrzymywaniu się wykwitów, występowaniu świądu skóry, ustępowaniu bez pozostawienia śladu, charakterystycznych danych dotyczących wywiadu chorobowego pacjenta.

W przypadku pokrzywki ostrej istotne jest ustalenie związku z lekiem i odstawienie czynnika przyczynowego, zastosowanie środków przeczyszczających i moczopędnych (istotna droga podania leku – doustnie, dożylnie itd.), przeciwhistaminowych, wapnia i witaminy C, a w razie potrzeby glikokortykosteroidów ogólnie. Należy rozważyć możliwość rozwoju odczynu anafilaktycznego uogólnionego (zabezpieczenie gotowości działania przeciwstrząsowego) bądź anafilaktycznego. Bardzo ważne jest, iż u pacjentów, u których występuje nietolerancja kwasu acetylosalicylowego, stwierdza się również nietolerancję półbursztynianów czyli m.in. półbursztynianu hydrokortyzonu, tak więc w razie potrzeby należy pacjentowi podać inny glikokortykosteroid (np. Dexaven). Należy też pamiętać, iż w 5% wszystkich przypadków pokrzywek i obrzęku naczynioruchowego obserwuje się reakcje dwufazowe. Faza późna, rozwija się w kilka godzin od wystąpienia objawów wczesnych i może ona wystąpić mimo skutecznego leczenia reakcji natychmiastowych.

Pokrzywki przewlekłe wymagają niejednokrotnie długotrwałej i żmudnej diagnostyki, łącznie z testami eliminacji i prowokacji, w celu potwierdzenia rozpoznania, a ich leczenie uzależnione jest od typu pokrzywki oraz od czynników wywołujących. W pokrzywce aspirynowej stosujemy próbę prowokacyjną z aspiryną oraz dietę aspirynową ściśle przestrzeganą przez 14 dni celem potwierdzenia rozpoznania. W leczeniu stosuje się dietę aspirynową (eliminacja: leków zawierających kwas acetylosalicylowy, produktów spożywczych barwionych azobarwnikami, z dodatkiem benzoesanów, piwa, wina czerwonego, niektórych gatunków jabłek itd.) oraz wytwarzanie tolerancji na kwas acetylosalicylowy (poprzez systematyczne podawanie drogą doustną kwasu acetylosalicylowego w stopniowo wzrastających dawkach). Ponadto w pokrzywkach przewlekłych, podobnie jak w zmianach ostrych, podaje się leki antyhistaminowe, preparaty wapnia i witaminy C. Glikokortykosteroidy są raczej przeciwskazane.

Obrzęk naczynioruchowy (*Quinckiego*) jest odmianą pokrzywki o głębszym umiejscowieniu – dotyczy tkanki podskórnej i skóry właściwej, pojawia się gwałtownie i utrzymuje się zazwyczaj kilkanaście godzin lub nawet kilka dni. Skóra objęta zmianami obrzękowymi nie wykazuje cech stanu zapalnego, a chory nie odczuwa świądu. Najczęstszą lokalizacją obrzęku naczynioruchowego są: twarz (głównie wargi) okolica oczodołów, błony śluzowe gardła i krtani, jak również kończyny (zwłaszcza części odsiebne) i okolica narządów płciowych zewnętrznych. W przypadku zajęcia błony śluzowej krtani dochodzi do bezpośredniego zagrożenia życia pacjenta. Objawami niepokojącymi w takich przypadkach są zawsze: uczucie pełności w gardle, utrudnione połykanie oraz zmiana zabarwienia głosu. Przebieg schorzenia jest przewlekły i nawrotowy. W przypadku częstych nawrotów obrzęku naczynioruchowego o tej samej lokalizacji może dojść do

zwiotczenia skóry (*dermatochalasia*). W niektórych przypadkach wystąpić mogą objawy ogólne, takie jak: bóle głowy, biegunki, wymioty itd.

Rozpoznanie obrzęku naczynioruchowego opiera się na stwierdzeniu obrzęku tkanki podskórnej i skóry, nagłym występowaniu objawów i stosunkowo krótkim czasie ich trwania, nawrotowym przebiegu, częstym zajmowaniu (poza skórą) błon śluzowych oraz niewystępowaniu świądu. Leczenie jest takie samo, jak w pokrzywce przewlekłej.

Alergiczny wyprysk kontaktowy jest klasycznym przykładem skórnej reakcji alergicznej typu IV. Przyczyną występowania objawów skórnych mogą być rozmaite preparaty stosowane w leczeniu miejscowym. Należy pamiętać, że nawet glikokortykosteroidy będące lekami zwykle stosowanymi w terapii wyprysku kontaktowego o alergicznym podłożu, mogą same w niektórych przypadkach powodować objawy alergicznego kontaktowego odczynu skórno-

W wyprysku kontaktowym na podłożu alergii polekowej skóra może pełnić rolę narządu sygnałowego nawet bez kontaktu z danym lekiem. Wynika to z faktu, iż charakterystyczną cechą tego typu odczynu immunologicznego jest nadwrażliwość na określone grupy chemiczne i pacjent uczulony na dany lek może reagować również na substancje środowiskowe o pokrewnej budowie chemicznej. Dodatkowo w rozwoju alergicznego wyprysku kontaktowego duże znaczenie mają okoliczności zastosowania leku. Przykładowo nadtlenek benzoilu w około 40% pacjentów leczonych z powodu owrzodzeń podudzi powodował reakcje kontaktowe, natomiast w przypadku zastosowania leku u chorych z trądzikiem pospolitym reakcje takie są wielką rzadkością.

Wyprysk kontaktowy alergiczny charakteryzuje się wielopostaciowością wykwitów. Wykwitem podstawowym jest grudka obrzękowa, która przekształca się w pęcherzyk, a ten z kolei w sączącą nadżerkę, później pokrytą strupem. Zmiany te występują na tle rumieniowym, zlewają się ze sobą tworząc ogniska odgraniczone od zdrowej skóry. Zmianom towarzyszy różnie nasilony świąd. W okresie gojenia występuje złuszczenie naskórka. Pod względem nasilenia procesów zapalnych i ich przebiegu dzielimy wyprysk na ostry, podostry i przewlekły. Stan ostry charakteryzują liczne wysiękowe grudki i pęcherzyki na tle rumieniowym. Następnie dochodzi do rozwoju nadżerek, tzw. kroplistego sączenia (krople „rosy”), tworzenia strupów, a w końcu złuszczenia naskórka. Niekiedy dołącza się wtórne zakażenie i powstają szaro-żółte strupy. Powikłanie to zwane jest zliszajowaceniem (*impetiginisatio*). W wyprysku podoстрыm stan zapalny jest mniejszy, obecne są grudki, nieliczne pęcherzyki i nadżerki na tle różnie nasilonego rumienia. Stan przewlekły charakteryzuje się niewielkim rumieniem, złuszczeniem naskórka oraz liszajowaceniem skóry (*lichenisatio*). W diagnostyce tego typu reakcji stosuje się naskórkowe

testy płatkowe, a w różnicowaniu uwzględnić należy kontaktowe reakcje toksyczne, które wystąpić mogą po miejscowej aplikacji leku zastosowanego przykładowo w zbyt dużym stężeniu.

Reakcje fotoalergiczne i fototoksyczne są to osutki polekowe, w przebiegu których rozwój zmian skórnych, obok obecności leku (bądź też innej substancji drobnocząsteczkowej egzo- lub endogennej), uzależniony jest od działania promieni słonecznych.

W przypadku reakcji fotoalergicznych zaangażowane są mechanizmy immunologiczne związane z przeciwciałami krążącymi (alergia natychmiastowa), bądź reakcje typu opóźnionego, a lek dopiero pod wpływem naświetlania promieniami słonecznymi uzyskuje cechy pełnowartościowego alergenu. Odczyny fotoalergiczne typu opóźnionego mogą być wywoływane przez leki podawane drogą doustną, takie jak sulfonamidy i sulfonamidowe środki przeciwcukrzycowe, chlorotiazyd oraz trankwilizery (głównie pochodne fenotiazyny) i inne. Ze środków stosowanych miejscowo fotoalergenami mogą być leki lub składniki niektórych kosmetyków np. salicylanidy (środki przeciwbakteryjne dodawane do mydeł), heksachlorofen (dodawany do preparatów światłochronnych), kwas paraaminobenzoesowy i inne.

W diagnostyce reakcji fotoalergicznych niezbędne jest, oprócz podania pacjentowi podejrzanego leku, naświetlenie skóry promieniami UVA. Testowaną substancję nakłada się na skórę pleców pacjenta w sposób typowy dla testów naskórkowych płatkowych, ale w dwóch seriach. Po 24 godzinach od jej nałożenia jedną serię naświetla się promieniami UVA (320-400 nm) w dawce 10 J/cm². Reakcję skórną ocenia się po 20 minutach oraz po 24, 48 i 72 godzinach od przeprowadzonego naświetlania. W przypadku, gdy podejrzany o wywołanie fotoalergii lek jest środkiem doustnym, podaje się go pacjentowi p.o., a następnie, po upływie określonego czasu, naświetla się pole skóry pleców o wymiarach 5 x 5 cm dawką 10 J/cm². Okres czasu od podania leku do przeprowadzenia naświetlania uzależniony jest od właściwości farmakokinetycznych badanego leku i wynosi od 1 do 24 godzin. Odczytu dokonuje się po 24, 48 i 72 godzinach. W niektórych przypadkach rozpoznanie opiera się o badanie histopatologiczne wycinka zmian skórnych, gdyż sam obraz kliniczny może być bardzo zróżnicowany.

Odczyny fototoksyczne występują częściej niż odczyny fotoalergiczne i dotyczyć mogą większości ludzi, gdyż rozwijają się pod wpływem substancji zwiększających reaktywność skóry w stosunku do promieni nadfioletowych UVA. Reakcje fototoksyczne cechuje uchwytne zależność od dawki leku, czego nie obserwuje się w przypadku reakcji fotoalergicznych. Czynnikiem wywołującym mogą być rośliny, leki: psoraleny, sulfonamidy, tetracykliny, gryzeofulwina, leki hipotensyjne lub przeciwpadaczkowe. Spośród leków stosowanych zewnętrznie najbardziej fototoksyczne są furokumaryny, dziegieć oraz barwniki.

Różnicowanie odczynów fotoalergiczných od fototoksycznych bywa czasem bardzo trudne i nawet wynik badania histopatologicznego może być niejednoznaczny, szczególnie w przypadku zmian przewlekłych. Tylko bardzo wnikliwe badania patofizjologiczne pozwalają na jednoznaczne zróźnicowanie pomiędzy tymi dwoma typami reakcji. W związku z tym w literaturze anglosaskiej spotyka się wspólną klasyfikację obu typów reakcji pod pojęciem indukowanej przez światło słonecznej nadwrażliwości na leki (*photosensitivity reaction*).

Porfiring skórna późna (*Porphyria cutanea tarda*) jest jedną z najczęstszych postaci porfirii. Powstaje ona na podłożu defektu enzymu wątrobowego – dekarboksylazy uroporfirynogenu III [17]. Wyróżniamy postać wrodzoną i nabytą porfirii. W przypadku postaci wrodzonej aktywność pozawątrobowej urodekarboksylazy (szczególnie w erytrocytach) ulega także obniżeniu nawet do 50% [18], podczas gdy w postaci nabytej nie stwierdza się takich zaburzeń. Porfiring skórna późna charakteryzuje się występowaniem pęcherzy w miejscach urazów mechanicznych i na skórze odsłoniętej, oraz obecnością przebarwień i odbarwień skóry w tych okolicach. Zmiany skórne zajmują przede wszystkim ręce i twarz (miejscapoddatne na działanie promieni słonecznych). Charakterystyczne jest występowanie hipertrychozy, szczególnie w okolicy łuku brwiowego. Postać nabyta porfirii wywoływana jest głównie przez czynniki zewnątrzpochodne uszkodzające wątrobę. Należą do nich alkohol, barbiturany, estrogeny, żelazo, sulfonamidy i leki psychotropowe. Alkohol i estrogeny mogą wpływać także na ujawnienie się postaci wrodzonej porfirii [19].

Obserwowano przypadki, w których doszło do wywołania porfirii u kobiet po stosowaniu hormonalnej terapii antykoncepcyjnej zawierającej estrogeny jak i u mężczyzn w trakcie leczenia raka prostaty, preparatami zawierającymi ten hormon [20-22]. Ponadto ujawnienie się lub zaostrenie porfirii skórnej późnej może wystąpić w przebiegu ciąży [23]. Mechanizm tych zjawisk nie został jeszcze poznany.

Osutka liszajowata (*Lichenoid eruption*) przypominająca liszaj płaski rozwija się tygodniami lub miesiącami od momentu zastosowania leku i wykazuje tendencję do powstawania rozległych zmian skórnych z rzadkim zajęciem błon śluzowych. Wstępuje najczęściej po solach złota, lekach przeciwmalarycznych, tiazydach, fenotiazynie, furosemidzie i propranololu.

Osutka trądzikopodobna (*Acneiform eruption*) przypominająca trądzik pospolity charakteryzuje się powstawaniem wykwitów grudkowo-krostkowych, w większości przypadków bez obecności zaskórników. Najczęściej występuje w okolicy klatki piersiowej. Za powstawanie powyższych zmian odpowiedzialne są kortykosteroidy [24], sterydy anaboliczne [25], androgenowe środki antykoncepcyjne oraz także preparaty jodu i bromu, barbiturany

i witamina B₁₂, które wydzielając się przez gruczoły łojowe powodują ich drażnienie i objawy zapalne typu trądzika pospolitego. Z innych leków odpowiedzialnych za osutkę trądzikopodobną wymienia się izoniazyd [26], dantrolen [27], danazol [28], quinidinę [29], preparaty litu [30,31] i azatioprinę [32]. Ponadto zanotowano pojedyncze doniesienia o wystąpieniu osutki krostkowej po zastosowaniu ampicyliny [33], amoksycyliny [34], cefalosporyn [35,36], co-trimoksazolu [37], doksycykliny [38], naproxenu [39], allopurinolu [40] i kwasu acetylosalicylowego [41].

Osutka typu łupieżu różowego Giberta została odnotowana jako obraz kliniczny wywołany stosowaniem preparatów złota [42], choć zaobserwowano występowanie podobnych zmian także po metronidazolu [43], captoprilu [44] i isotretinoinie [45].

Zmiany zabarwienia skóry mogą przebiegać pod postacią hyper- lub hypopigmentacji. Spowodowane są one zwiększoną lub zmniejszoną syntezą melaniny, zwiększoną produkcją lipofuscyny, odkładaniem się w skórze związków farmakologicznych oraz bardzo często jako rezultat stanu pozapalnego.

Przebarwienie skóry (*Hiperpigmentatio*) obserwowano po takich związkach jak minocyklina [46,47], leki przeciwmalaryczne [48,49], chlorpromazyna [50,51], imipramina [52] i desimipramina [53], amidaron [54], caroten i metale ciężkie. Ponadto doustne środki antykoncepcyjne mogą wywoływać chloasmę [55]. Długotrwała (ponad 4 miesiące) terapia antymalaryczna może być przyczyną powstania czarno-niebieskiego lub brunatnego zabarwienia skóry, szczególnie na goleni, twarzy, błonie śluzowej dna jamy ustnej lub podniebieniu twardym. Wysookie dawki chlorpromazyny powodują szaro-niebieskie i brunatnawe przebarwienia w okolicach narażonych na promieniowanie słoneczne jako rezultat reakcji fototoksycznej, [51]. Zmianom tym towarzyszy zajęcie rogówki i soczewki. Przebarwienia skóry wywołwane są także przez bleomycynę, busulfan, fluorouracyl, methotrexate, cyclofosfamid. Oprócz tego preparaty złota przebarwiają skórę na kolor niebiesko-szary w miejscach ekspozowanych na światło [56,57].

Odbarwienia skóry (*Hypopigmentatio*) obserwowano w przypadku zawodowej ekspozycji na hydrokuinon i jego pochodne [58]. Podobny obraz kliniczny stwierdzano także w fazie ustępowania zmian skórnych wywołanych stosowaniem fenobarbitalu [59].

Leki mogą wywoływać także zmiany skórne charakterystyczne dla chorób o podłożu autoimmuno-logicznym takich, jak:

- tocznia rumieniowatego,
- twardziny,
- pęcherzycy,
- pemphigoidu.

W przypadku zmian polekowych o obrazie klinicznym chorób pęcherzowych czynnikami sprawczymi są najczęściej leki posiadające w swej strukturze wolną grupę sulfonylową np. (penicylamina), natomiast do rozwoju zmian skórnych typu tocznia rumieniowatego dochodzi szczególnie często po podaniu izoniazydu, hydralazyiny czy prokainy. Twardzina może być sprowokowana, podobnie jak w przypadku chorób pęcherzowych, przez penicylaminę oraz inne leki takie, jak bleomycyna, β -bloker, pochodne witaminy K. Należy wówczas bezwzględnie odstawić podejrzany preparat i zastosować leczenie w zależności od stanu klinicznego pacjenta.

Reasumując należy stwierdzić, że osutki polekowe stanowiące duży problem kliniczny, w tym zarówno diagno-

styczny jak i terapeutyczny, dotyczą znacznego odsetka pacjentów leczonych w warunkach szpitalnych, jak i ambulatoryjnych. W swojej praktyce spotkać się z nimi może każdy lekarz bez względu na specjalizację podstawową i dlatego znajomość powyższego problemu wydaje się być konieczna. W niniejszej pracy staraliśmy się przedstawić podstawowe mechanizmy odpowiedzialne za rozwój polekowych zmian skórnych, ich najczęstszy obraz kliniczny oraz podstawowe zasady postępowania leczniczego. W obecnej dobie wprowadzania na rynek farmaceutyczny szerokiej gamy nowych preparatów odpowiedzialnością każdego lekarza praktyka jest rzetelne poznanie możliwości rozwoju objawów polekowych w przebiegu zlecanej terapii.

Piśmiennictwo

- De Swarte RD. Drug allergy. w: Patterson R, Zeiss CR, Grammer LC i wsp. Allergic diseases: diagnosis and treatment. Philadelphia, Lippincott 1993; 4: 395-552.
- Farmakologia kliniczna. w: MSD Manual - Podręcznik diagnostyki i terapii. red. Berkow R, Wrocław: Urban & Partner, 1995: 3043-3129.
- Bernstein JA. Niepożądane nieimmunologiczne reakcje na leki. Medycyna po Dyplomie 1996; 5: 117-121.
- Weber K. Jarisch-Herxheimer – Reaktion bei Erythema-migrans-Krankheit. Hautarzt 1984; 35: 588-590.
- Wosley RL, Chen Y, Freiman JP i wsp. Mechanism of the cardiotoxic actions of terfenadine. JAMA 1993; 269: 1532-1536.
- Klaassen CD. Principles of toxicology. w: Gilman AG, Rall TW, Nies AS i wsp. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. New York: Pergamon, 1990: 49-61.
- Hess E. Drug-related lupus. N Engl J Med 1988; 318: 1460-1462.
- Jäger L, Merk F: Klinika uczuleń na leki. w: Alergie lekowe. red. Juszkiewicz-Borowiec M. Lublin: Wydawnictwo Czelej, 1997: 121-171.
- Jabłońska S, Chorzeński T: Choroby skóry. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 1994: 175-178.
- Silny W, Stępień B, Czarnecka-Operacz M. Zespół Lyella. w: Stany zagrożenia życia w pneumonologii i alergologii red. Plusa T. Warszawa: Sanmedia, 1993: 203-207.
- Goette DK, Beatrice E. Erythema annulare centrifugum caused by hydrochlorothiazide - induced intestinal nephritis. Int J Dermatol 1988; 27: 129-130.
- Merrett AC, Marks R, Dudley FJ. Cimetidine-induced erythema annulare centrifugum: no cross-sensitivity with ranitidine. Br Med J 1981; 283: 698.
- Kay MH, Duvic M: Reactive annular erythema after intramuscular vitamin K. Cutis 1986; 37: 445-448.
- Rassner G. Dermatologia - podręcznik i atlas. tłum. Silny W. Wrocław: Urban & Partner, 1994: 151-152.
- Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH i wsp. Dermatology. Berlin, Heidelberg: Springer – Verlag, 1991: 292-298.
- Comenzo RL, Malachowski ME, Meissner HC i wsp. Immune hemolysis, disseminated intravascular coagulation and serum sickness after large doses of immune globulin given intravenously for Kawasaki disease. J Pediatr 1992; 120: 926-928.
- Felsher BF, Carpio NM, Englekling DW i wsp. Decreased hepatic uroporphyrinogen decarboxylase activity in porphyria cutanea tarda. N Engl J Med 1982; 306: 766-769
- De Verneuil H, Atiken G, Nordmann Y. Familial and sporadic porphyria cutanea tarda: two different diseases. Hum Genet 1979; 44: 145-151.
- Elder GH. Porphyria cutanea tarda: a multifactorial disease. w: Champion RH, Pye RJ: Recent Advances in Dermatology. Edinburgh, Churchill Livingstone 1990; 8: 55-69.
- Grossman ME, Bickers DR, Poh-Fitzpatrick MB i wsp. Porphyria cutanea tarda: clinical features and laboratory findings in 40 patients. Am J Med 1979; 67: 277-286.
- Sixel-Dietrich F, Doss M. Hereditary uroporphyrinogen decarboxylase deficiency predisposing porphyria cutanea tarda in females after oral contraceptive medication. Arch Dermatol Res 1985; 278: 13-16.
- Weimar VM, Weimar GW, Ceilley RI. Estrogen-induced porphyria cutanea tarda complicating treatment of prostatic carcinoma. J Urol 1978; 120: 643-644.
- Rajka G. Pregnancy and porphyria cutanea tarda. Acta Derm Venereol (Stockh) 1984; 64: 444-445.
- Hurwitz RM. Steroid acne. J Am Acad Dermatol 1989; 21: 1179-1181.
- Merkle T, Landthaler M, Braun-Falco O. Acne-conglobate-artige Exazerbation einer Acne vulgaris nach Einnahme von Anabolika und Vitamin-B-Komplex-haltigen Präparaten. Hautarzt 1990; 41: 280-282.
- Cohen LK, George W, Smith R. Isoniazyd-induced acne and pellagra. Occurrence in slow inactivators of isoniazyd. Arch Dermatol 1974; 109: 377-381.
- Pembroke AC, Saxena SR, Kataria M i wsp. Acne induced by dantrolene. Br J Dermatol 1981; 104: 465-468.
- Greenberg RD. Acne vulgaris associated with antigonadotrophic (Danazol) therapy. Cutis 1979; 24: 431-432.
- Burkhardt CG. Quinidine-induced acne. Arch Dermatol 1981; 117: 603-604.
- Heng MCY. Cutaneous manifestations of lithium toxicity. Br J Dermatol 1982; 106: 107-109.
- Kanzaki T. Acneiform eruption induced by lithium carbonate. J Dermatol 1991; 18: 481-483.
- Schmoekel C, von Liebe V. Akneiformes Exanthem durch Azatioprin. Hautarzt 1983; 34: 413-415.
- Jay S, Kang J, Watcher MA i wsp. Localized pustular drug eruption secondary to ampicillin. Arch Dermatol 1994; 130: 790.
- Armster H, Schwarz T. Arzneimittelreaktion auf Amoxicillin unter dem Bild eines toxischen Pustuloderms. Hautarzt 1991; 42: 713-716.

35. Kalb RE, Grossman ME. Pustular eruption following administration of cephadrine. *Cutis* 1986; 38: 58-60.
36. Jackson H, Vion B, Levy PM. Generalized eruptive pustular drug rash due to cephalexin. *Dermatologica* 1988; 177: 292-294.
37. MacDonald KJS, Green CM, Kenicer KJA. Pustular dermatosis induced by co-trimoxazole. *Br Med J* 1986; 293: 1279-1280.
38. Trueb RM, Burg G. Acute generalized exanthematous pustulosis due to doxycycline. *Dermatology* 1993; 186: 75-78.
39. Grattan CEH. Generalized pustular drug rash due to naproxen. *Dermatologica* 1989; 179: 57-58.
40. Boffa MJ, Chalmers RJ. Allopurinol-induced toxic pustuloderma. *Br J Dermatol* 1994; 131: 447
41. Ballmer-Weber BK, Widmer M, Burg G. Acetylsalicylsäure-induzierte generalisierte Pustulose. *Schweiz Med Wochenschr* 1993; 123: 542-546.
42. Wile UJ, Courville CJ. Pityriasis rosea-like dermatitis following gold therapy: report of two cases. *Arch Dermatol* 1940; 42: 1105-1112.
43. Maize JC, Tomecki J. Pityriasis rosea-like eruption secondary to metronidazole. *Arch Dermatol* 1977; 113: 1457-1458.
44. Wilkin JK, Kirkendall WM. Pityriasis rosea-like rash from captopril. *Arch Dermatol* 1982; 118: 186-187.
45. Helfman RJ, Brickman M, Fahey J. Isotretinoin dermatitis simulating acute pityriasis rosea. *Cutis* 1984; 33: 297-300.
46. Dwyer CM, Cuddihy AM, Kerr RE i wsp. Skin pigmentation due to minocycline treatment of facial dermatoses. *Br J Dermatol* 1993; 129: 158-162.
47. Pepine M, Flowers FP, Ramos-Caro FA. Extensive cutaneous hyperpigmentation caused by minocycline. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 292-295.
48. Tuffanelli D, Abraham RK, Dubois EJ. Pigmentation from antimalarial therapy. Its possible relationship to the ocular lesions. *Arch Dermatol* 1963; 88: 419-426.
49. Leigh IM, Kennedy CTC, Ramsey JD i wsp. Mepacrine pigmentation in systemic lupus erythematosus. New data from an ultrastructural, biochemical and analytical electron microscope investigation. *Br J Dermatol* 1979; 101: 147-153.
50. Benning TL, McCormack KM, Ingram P i wsp. Microprobe analysis of chlorpromazine pigmentation. *Arch Dermatol* 1988; 124: 1541-1544.
51. Wolf ME, Richer S, Berk MA i wsp. Cutaneous and ocular changes associated with the use of chlorpromazine. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1993; 31: 365-367.
52. Hashimoto K, Joselow SA, Tye MJ. Imipramine hyperpigmentation: A slate-gray discoloration caused by long-term imipramine administration. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 357-361.
53. Steele TE, Ashby J. Desimipramine-related slate-gray skin pigmentation. *J Clin Psychopharmacol*. 1993; 13: 76-77.
54. Zachary CB, Slater DN, Holt DW i wsp. The pathogenesis of amiodarone induced pigmentation and photosensitivity. *Br J Dermatol* 1984; 110: 451-456.
55. Smith AG, Shuster S, Thody AJ i wsp. Chloasma, oral contraceptives, and plasma immunoreactive beta-melanocyte-stimulating hormone. *J Invest Dermatol* 1977; 68: 169-170.
56. Leonard PA, Moatamed F, Ward JR i wsp. Chrysiasis: the role of sun exposure in dermal hyperpigmentation secondary to gold therapy. *J Rheumatol* 1986; 13: 58-64.
57. Smith RW, Leppard B, Barnett NL i wsp. Chrysiasis revisited: a clinical and pathological study. *Br J Dermatol* 1995; 133: 671-678.
58. Stevenson CJ. Occupational vitiligo: clinical and epidemiological aspects. *Br J Dermatol* 1981; 105: 51-56.
59. Mion N, Fusade T, Mathelier-Fusade P i wsp. Depigmentation cutaneo-phanerienne consecutive a une toxidermie au phenobarbital. *Ann Dermatol Venereol* 1992; 119: 927-929.