

T-lymfocyty. Aby došlo k interakci s receptory bílých krvinek, musí však být léčivo – antigen – pro imunitní systém rozpoznatelné. Nejčastěji je zmiňována hapténová teorie, kdy se malá molekula léčiva ireverzibilně váže na plazmatické bílkoviny a teprve tehdy se stává antigenem. Další hypotéza potom považuje léčivo za potenciální ligand specifického HLA receptoru na T-lymfocytu a jeho vazba na receptor potom vede k aktivaci samotné patofyziologické reakce – takzvaná farmakologická interakce. V případě některých virových infekcí (Ebstein-Baarové virus – ampicilinový rush, HHV-6 a DRESS) může dojít k interakci mezi léčivem, virem a receptorem, což zapříčiní rozvoji reakce mimikující T-lymfocytom mediovanou reakcí (2, 3, 4).

Dále existují případy, kdy se klinický obraz jeví jako typická léková alergie, ale její mechanismus není podmíněn imunopatologickým mechanismem. Jedná se například o přímý histaminoliberační účinek opioidních analgetik, vankomycinu, periferních myorelaxancií nebo radiokontrastních látek. V tomto případě svou roli může hrát aktivace bazofilů a mastocytů pomocí MRGPRX2 receptoru (5). Známým nežádoucím účinkem inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu užívaného v terapii arteriální hypertenze je tvorba angioedému, jenž je podmíněn poruchou metabolismu bradykininu, a proto nereaguje na standardní terapii glukokortikoidem a antihistaminikem. Častým důvodem nežádoucích reakcí na nesteroidní antiflogistika a salicyláty je narušení metabolismu kyseliny arachidonové. Jiné léky mohou přímo aktivovat komplementovou kaskádu a vést tak ke tvorbě otoků, kožních výsevů a dušnosti – např. protamin (1).

Klinické projevy lékových hypersenzitivních reakcí

V případě časných reakcí se nejčastěji setkáváme s urtikárií, která může být provázena angioedémem. Výsevy jsou v typických embolizačních lokalitách a často je doprovází další systémové příznaky. Pacienty obtěžuje produktivní rýma, konjunktivitida, pocit cizího tělesa v hrdle, dechové a zažívací potíže. Pokud dojde k rozvoji náhle vzniklého kožního a/nebo slizničního výsevu spojeného s dušností, či poklesem krevního tlaku, hovoříme o anafylaktické reakci (1).

Anafylaktická reakce je potenciálně život ohrožující multiorgánový syndrom vycházející z překotného vyplavené mediátorů žírných buněk po jejich aktivaci antigenem. V takovém případě je zapotřebí rychlého terapeutického zásahu pro stabilizaci pacienta, protože rozvoj anafylaktického šoku je i v dnešní době spojen s vysokou mortalitou. Lékem volby je adrenalin podávaný intramuskulárně v dávce 0,5 mg pro dospělého člověka, respektive ve vypočítané dávce 0,01 mg na kilogram tělesné hmotnosti u dítěte. V případě splnění klinických diagnostických kritérií anafylaxe není pro podání adrenalinu žádná absolutní kontraindikace (7).

Pozdní LHR jsou ovšem provázeny jiným spektrem příznaků. Nejčastěji se jedná o různorodé kožní projevy, jako je opožděný typ urtikárie, makulo-papulární exantémy, fixní lékové erupce, vaskulitické projevy, puchýřnaté dermatózy, nebo symetrické léky navozené intertriginózní a flexurální exantémy (SDRIFE). Známa je skupina závažných pozdních lékových reakcí s primární manifestací na kůži, které jsou označovány jako skupina SCAR (severe cutaneous adverse reactions) – zde řadíme Steven-Jonesův syndrom (SJS), toxickou epidermální nekrolýzu (TEN), akutní generalizovanou exantematózní pustulózu (AGEP), nebo léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) (1).

Steven-Jonesův syndrom a toxická epidermální nekrolýza

Steven-Jonesův syndrom a toxická epidermální nekrolýza (SJS/TEN) náleží k závažným polékovým reakcím, které jsou charakterizovány extenzivní nekrotizací a odlučováním epidermis. Pokud je postiženo méně než 10% kožního povrchu, hovoříme o SJS. V případě zasažení více než 30% plochy kůže se jedná o TEN. Jedná se o raritní a závažné formy lékem indukovaných reakcí s incidencí 5–6 případů na milion za rok. Častější výskyt je u žen – poměr 2:1 v poměru k mužské populaci, a nejčastěji postihuje populaci starší 65 let. I přes zlepšení péče o takto postižené pacienty dosahuje mortalita celosvětově 34% (8). Skupina léčiv s vysokým rizikem rozvoje SJS/TEN zahrnuje allopurinol, lamotrigin, carbamazepin, sulfamethoxazol a sulfasalazin. Riziková mohou být též fluorochinolonová an-

tibiotika (norfloxacin, ciprofloxacín) a amoxicilin/ampicilin (9). Známa je též asociace s některými HLA fenotypy s vysokým rizikem rozvoje SJS – např. HLA B*5801 a allopurinol, nebo HLA B*1502 a carbamazepin (10). Zásadní roli v patogenezi onemocnění hrají lékově specifické cytotoxické CD8+ T-lymfocyty, NK/T a NK buňky a Th17 T-lymfocyty. Jejich aktivací dochází k produkci cytotoxických proteinů, jejichž uvolnění vede k epidermální nekrolýze na podkladě indukce apoptózy v oblasti dermo-epidermální junctce (2, 3).

Projevy nastupují nejčastěji po týdnu až čtyřech týdnech od zahájení terapie rizikovým léčivem. Průvodním klinickým znakem bývají flu-like symptomy s horečkou. Často se připojuje konjunktivitida. Následně se připojuje makulo-papulární exantém predominantně na obličej, krku a dekoltu. Tyto progredují v temná erytematózní ložiska, která jsou provázena bolestivostí. Následně se rozvíjejí splývavé buly s pozitivním Nikolskyho znamením. Zasažena však není pouze pokožka a sliznice. Připojují se hematologické abnormality (lymfocytopenie, defekt koagulační kaskády až rozvoj diseminované intravaskulární koagulopatie), renální insuficience až obraz renálního selhání, připojit se může plicní edém, postiženy jsou jaterní funkce. Významnou komplikací je rozvoj septického stavu na podkladě invazivní infekce *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* nebo dalších G-bakterií, pro něž je porušená kožní bariéra ideálním vstupním místem. Bakteriémie a septikémie zvyšuje mortalitu SJS/TEN až čtyřnásobně (11).

Diagnóza se opírá o typické klinické projevy, anamnézu podání rizikového léčiva a nástupem projevů s latencí od zahájení takové léčby. Dobrým pomocníkem je SCORTEN score vyjadřující prognózu a rizika daného pacienta. V rámci diferenciální diagnózy je vhodným pomocníkem provedení biopsie kůže, která umožní odlišení od dalších forem bulózních erupcí, či jiných forem polékových postižení (11).

Základním terapeutickým postupem je identifikace spouštějícího léčiva a ukončení jeho podávání. Dále je nutná intenzivní podpůrná terapie – nutriční podpora, tlumení bolesti, léčba a prevence invazivních infekcí a řešení možných orgánových komplikací. Existují stu-