

# Niepożądane objawy skórne po niesteroidowych lekach przeciwzapalnych

Cutaneous adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs

Grażyna Broniarczyk-Dyła, Izabela Urysiak-Czubatka

Klinika Dermatologii Ogólnej, Estetycznej i Dermatologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi,  
kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Grażyna Broniarczyk-Dyła

Post Dermatol Alergol 2007; XXIV, 6: 274–281

## Streszczenie

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) to jedne z najczęściej przepisywanych preparatów przez lekarzy różnych specjalności. Większość jest powszechnie dostępna, gdyż ich kupno nie wymaga recepty lekarskiej. Niesteroidowe leki przeciwzapalne stanowią dużą i bardzo zróżnicowaną grupę preparatów. Stosuje się je jako leki obniżające podwyższoną temperaturę ciała, przeciwbólowe, a także przeciwzapalne. Podaje się je również w wielu chorobach przewlekłych. Często występowanie niepożądanych objawów ubocznych po ich zastosowaniu wiąże się z brakiem rzetelnej informacji o zagrożeniach płynących z przewlekłego ich przyjmowania, polipragmatyzacji i nadmiernych, często szkodliwych reklam medialnych. Skórne odczyny polekowe nie mają cech charakterystycznych dla danych leków, wiele z nich może powodować identyczne zmiany, a każdy z leków – występowanie różnych morfologicznie objawów klinicznych. Niesteroidowe leki przeciwzapalne, podobnie jak radiologiczne środki kontrastowe, mannitol, dekstran czy środki miejscowo znieczulające, prowokują reakcje, które obrazem klinicznym przypominają reakcje alergiczne. Zachodzą one jednak bez udziału IgE. Są to tzw. reakcje nadwrażliwości niealergiczej, nazywane także reakcjami nietolerancji, pseudoalergii czy idiosyncrazji. Skóra, jako m.in. miejsce pozawątrobowego metabolizmu leków, jest narządem szczególnie predysponowanym do występowania reakcji nadwrażliwości. Do najczęściej spotykanych w praktyce klinicznej objawów niepożądanych po NLPZ należą skórne odczyny polekowe w postaci pokrzywki, obrzęku naczynioruchowego, rumieni, osutek plamisto-grudkowych, plamic i reakcji fototoksycznych.

**Słowa kluczowe:** skóra, niesteroidowe leki przeciwzapalne, reakcje nadwrażliwości niealergiczej, cyklooksygenazy (COX), prostaglandyny (PG), leukotrieny (LT).

## Abstract

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the most frequently prescribed drugs. Most of them are widely available and purchased without prescription. NSAIDs are used not only for their antipyretic, but also analgesic and anti-inflammatory effects. They are used very often in various chronic diseases. Increased incidence of adverse effects after these drugs is connected with the lack of good information for patients about the risks of taking NSAIDs for a long time, polypragmaty and wide media advertising. The fact that various drugs often provoke similar skin lesions and even the same drug can provoke different morphological reactions makes the diagnostic process of the described dermatoses very difficult. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, similarly to radiological contrast medium, mannitol, dextran or topical anaesthetic agents, provoke reactions clinically suggesting allergic reactions. However, they do not involve immunoglobulins E (IgE). These are non-allergic hypersensitivity reactions, also called intolerance reactions, pseudoallergies or idiosyncrasies. The skin is a place where drugs are metabolized extrahepatically. Because of this fact skin is especially prone to hypersensitivity reactions. Urticaria, angioedema, erythemas, exanthematous drug eruptions, purpura and phototoxic reactions are the most common cutaneous changes after taking NSAIDs.

**Key words:** skin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), non-allergic hypersensitivity reactions, cyclooxygenases (COXs), prostaglandins (PG), leukotrienes (LTs).

---

**Adres do korespondencji:** prof. dr hab. n. med. Grażyna Broniarczyk-Dyła, Klinika Dermatologii Ogólnej, Estetycznej i Dermatologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, pl. Hallera 1, budynek 6, 90-647 Łódź, tel. +48 42 639 31 60, e-mail: klinikaestetyczna@farm.pharm.am.lodz.pl

## Wprowadzenie

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) to jedne z najczęściej przepisywanych przez lekarzy preparatów. Kupno większości z nich nie wymaga posiadania recepty. Stanowią one dużą i bardzo zróżnicowaną grupę preparatów (tab. 1). Należą do różnych grup związków chemicznych, co decyduje o bardzo zróżnicowanej aktywności przeciwzapalnej, przeciwbólowej i przeciwgorączkowej poszczególnych leków. Przykładowo – diklofenak silnie działa przeciwzapalnie i przeciwbólowo, a umiarkowanie obniża temperaturę ciała, natomiast paracetamol działa głównie przeciwbólowo i przeciwgorączkowo, a bardzo słabo przeciwzapalnie. Aspiryna z kolei działa umiarkowanie zarówno przeciwzapalnie, przeciwbólowo, jak i przeciwgorączkowo. NLPZ stosuje się bardzo często w wielu chorobach przewlekłych. Dużą grupę stanowią chorzy przyjmujący stale kwas acetylosalicylowy, zalecany w profilaktyce choroby niedokrwiennej serca czy reumatologii. Wyniki ostatnich badań sugerują, że NLPZ mogą również zapobiegać powstawaniu raka jelita grubego, a nawet działać ochronnie w chorobie Alzheimera [1, 2].

**Tab. 1.** Leki przeciwgorączkowe, przeciwbólowe i przeciwzapalne

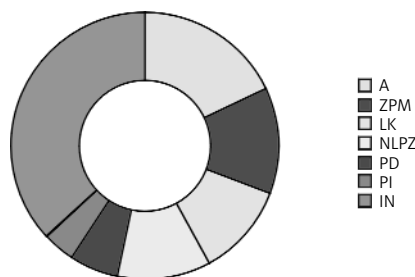
Grupy związków chemicznych	Przykłady leków	
pochodne kwasu salicylowego	kwas acetylosalicylowy	
	salicylamid	
	salicylan choliney	
	salicylan dietyloaminy	
	salicylan metylu	
pochodne paraaminofenonu	fenacetyna	
	paracetamol	
pochodne pirazolonu	fenazon	
	propyfenazon	
	sól sodowa metamizolu	
	fenylbutazon	
pochodne kwasów aromatycznych i aryloalifatycznych	pochodne kwasu indoloocetowego	indometacyna sulindak
	pochodne kwasu feniloocetowego	diklofenak
	pochodne kwasu propionowego	ibuprofen
		ketoprofen
		sól sodowa naproksenu
		kwas tiaprofenowy
	pochodne kwasu fenanowego	kwas mefenamowy
oksykamy	piroksykam	

W Stanach Zjednoczonych NLPZ stosuje 10–20% populacji powyżej 65. roku życia. W Polsce liczbę osób zażywających te leki szacuje się na 4 mln. Najczęściej stosowanym obecnie na świecie preparatem z tej grupy leków jest aspiryna, zawierająca kwas acetylosalicylowy. W 1897 r. opatentował ją Hoffman z firmy Bayer. W latach 30. XX w. zaczęły pojawiać się doniesienia o występowaniu działań niepożądanych po leczeniu tym preparatem. Od lat 60. XX w. zsyntetyzowano liczne nowe NLPZ, które jednak nie są pozbawione działań ubocznych [3].

Częste występowanie objawów ubocznych po stosowaniu tych leków wydaje się być związane z brakiem rzetelnej informacji dla chorych o zagrożeniach płynących z przewlekłego ich przyjmowania, polipragmatyzacji i nadmiernej reklamy medialnej. W Polsce w 2000 r. do preparatów najczęściej wywołujących działania niepożądane zaliczono antybiotyki (18%), leki stosowane w zaburzeniach przemiany materii (13%), chorobach układu krążenia (11%), NLPZ (11%), preparaty diagnostyczne (6%), płyny infuzyjne (4%) i inne (37%) (ryc. 1.) [4].

Zgodnie z definicją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) skórne odczyny polekowe są niepożądanymi zmianami, które występują po zastosowaniu prawidłowej, nietoksycznej dawki leku. Nie obejmują one jednak objawów przedawkowania, nadużywania leku lub jego błędnego podawania [5].

Szacuje się, że objawy te, które pojawiają się u 10–20% pacjentów, są przyczyną ok. 5% przyjęć szpitalnych [6]. W 6–10% ich pojawienie się uwarunkowane jest mechanizmami immunologicznymi. Na podstawie analizy 39 badań prospektywnych podano, że w latach 1966–1996 w Stanach Zjednoczonych objawy wystąpiły u 15,1% hospitalizowanych, u 6,7% miały one ciężki przebieg, a 0,32% chorych zmarło z powodu ich wystąpienia [7].



A – antybiotyki (18%)  
 ZPM – leki stosowane w zaburzeniach przemiany materii (13%)  
 LK – leki stosowane w chorobach układu krążenia (11%)  
 NLPZ – leki przeciwzapalne, przeciwgorączkowe i przeciwbólowe (11%)  
 PD – preparaty diagnostyczne (6%)  
 PI – płyny infuzyjne (4%)  
 IN – inne (37%)

**Ryc. 1.** Najczęściej zgłaszane działania niepożądane leków w Polsce w 2000 r.

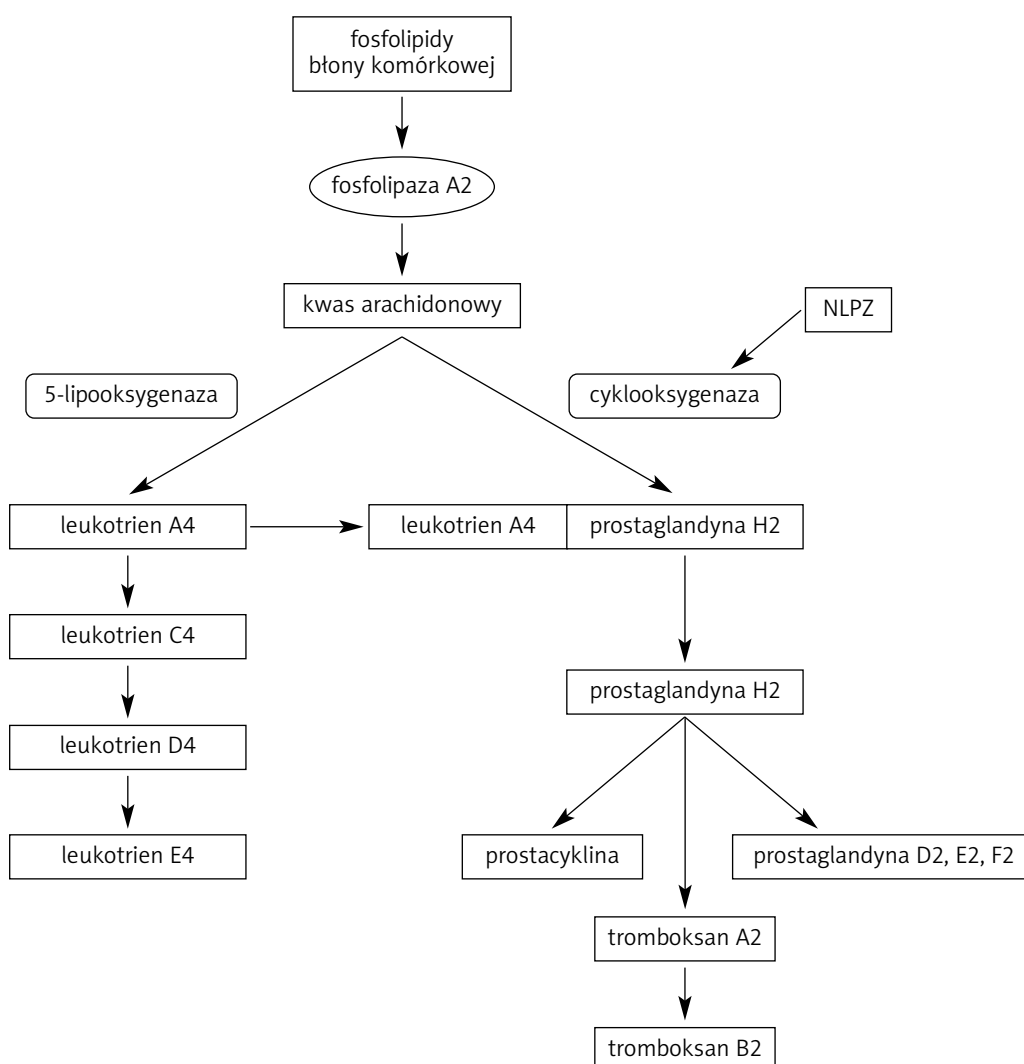
Najczęstszym objawem niepożądanym stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych są powikłania ze strony przewodu pokarmowego. Najgroźniejsze z nich to krwawienia i perforacje owrzodzeń. Do pozostałych należą m.in. uszkodzenie nerek, wątroby, szpiku, skurcz oskrzeli oraz odczyn skórny.

### Mechanizmy działania NLPZ

Za wystąpienie objawów niepożądanych po stosowaniu NLPZ odpowiadają mechanizmy ich działania. Zostały one wyjaśnione na początku lat 70. XX w. przez zespół Vane'a, za co w 1971 r. otrzymał on Nagrodę Nobla [8]. Działanie tych leków polega na hamowaniu cyklooksygenazy (COX) – enzymu, który bierze udział w jednym ze szlaków przemiany kwasu arachidonowego (ARA), odpowiedzialnego za produkcję m.in. prostaglandyn (PG) (ryc. 2.). Pro-

staglandyny działają ochronnie na błonę śluzową przewodu pokarmowego, rozszerzają naczynia, regulują przepływ krwi w nerkach, nasilają także procesy zapalne. Innymi produktami przemiany kwasu arachidonowego są tromboksany (TX), prostacyklina (PGI<sub>2</sub>) oraz leukotrieny (LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> i LTE<sub>4</sub>), które stanowią końcowe produkty drugiego szlaku przemiany ARA, tj. szlaku lipooksygenazy (ryc. 2.).

Przypuszczalnie usunięcie PG, a zwłaszcza PGE<sub>2</sub>, ułatwia biosyntezę leukotrienów na drodze odblokowania mechanizmów hamujących ich syntezę. Prekursorem leukotrienów cysteinylowych [cys-LTs (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>)] jest LTA<sub>4</sub>, który stanowi pośredni produkt kwasu arachidonowego utlenionego przez enzym 5-lipooksygenazę. Z kolei LTA<sub>4</sub> sprzężony jest z glutationem przez swoisty enzym, nazywany syntazą leukotrienu C<sub>4</sub>, który występuje w kilku rodzajach komórek, tj. mastocytach, eozynofilach, makrofagach, płytkach krwi, komórkach nabłonka oddechowego



Ryc. 2. Szlak przemiany kwasu arachidonowego

oraz śródbłonek naczyń. Leukotrieny przez związanie się ze swoistymi receptorami mogą wywoływać skurcz oskrzeli, wzrost wydzielania śluzu w drogach oddechowych, rozszerzenie i wzrost przepuszczalności naczyń oraz pobudzenie migracji eozynofili, pośrednio wpływają też na wytwarzanie czynnika martwicy nowotworu  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) [9].

Zwiększona podstawowa produkcja cys-LTs występuje u chorych z astmą aspirynową, podobnie jak w przypadkach pokrzywki aspirynowej. Ponadto stwierdza się u nich zwiększone wydalanie cys-LTs z moczem w porównaniu z dobrze tolerującymi aspirynę. Wartości leukotrienów w moczu gwałtownie rosną po próbie prowokacji aspiryną u źle reagujących na ten lek [4, 10, 11].

Na początku lat 90. ubiegłego wieku odkryto 2 izofornie enzymu cyklooksigenazy – COX1 i COX2 – co pozwoliło lepiej zrozumieć patomechanizm zapalenia i stworzyło podstawy do wyodrębnienia nowej grupy leków, tzw. koksycybów, tj. selektywnych inhibitorów enzymu COX-2 (np. celekoksyb i rofekoksyb). Wykazują one działanie przeciwzapalne, porównywalne z klasycznymi NLPZ, jednak ponad 100-krotnie silniej hamują izoformę cyklooksigenazy COX2 w porównaniu z COX1. Stosowanie selektywnych inhibitorów COX-2 wiąże się więc z mniejszym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego. Niestety, najnowsze doniesienia wskazują, że zwiększają one ryzyko powstania incydentów zakrzepowo-zatorowych [12].

Izofornia COX1 wytwarzana jest stale w organizmie, np. w płytkach krwi, naczyniach, kanalikach nerkowych, żołądka. Z kolei do produkcji enzymu COX2 dochodzi w tkankach objętych procesem zapalnym, wówczas stężenie enzymu może wzrastać nawet 80-krotnie.

Niepożądane działania NLPZ charakteryzują się różnorodnymi obrazami klinicznymi. Wyróżnia się wśród nich zarówno zmiany przemijające o łagodnym przebiegu, jak i stany chorobowe zagrażające życiu. Ich występowanie nie wiąże się ze złą jakością tych preparatów lub nieprawidłowym ich dawkowaniem. Niektóre z objawów ubocznych od razu sugerują charakter polekowy, inne dopuszczają taką ewentualność po wykluczeniu innych przyczyn.

Możliwość wystąpienia skórnych odczynów polekowych jest wprost proporcjonalna do częstości stosowania poszczególnych leków w populacji. Na podstawie doniesień odczynu te obserwuje się najczęściej po antybiotykach (42%), NLPZ (27–74%, w tym 38% po aspirynie), lekach stosowanych w chorobach układu sercowo-naczyniowego (20%) i przeciwdrgawkowych (10%) [13].

Istnieje wiele podziałów niepożądanego działania NLPZ. Arcab i wsp. [14] wyróżnili następujące mechanizmy ich występowania:

- związane z mechanizmem działania leku, można je przewidzieć,
- niezwiązane z działaniem farmakologicznym i dawką leku, występują niezbyt często, są trudne do przewidzenia,
- zależne od czasu i dawki, szczególnie całkowitej,

- zależne od czasu, występujące po długim okresie podawania preparatu, występują sporadycznie, związane głównie z dawką leku,
- wynikające z odstawienia leku,
- polegające na braku skuteczności leku, co może być związane z dawką lub wynikać z interakcji różnych preparatów stosowanych równocześnie.

Obserwacje kliniczne wskazują, że odczyn polekowy częściej występuje u dorosłych, rzadziej u dzieci [15]. Wiąże się to prawdopodobnie z większą liczbą leków przyjmowanych przez dorosłych, zwłaszcza w podeszłym wieku, choć może także wynikać z zaburzeń czynności wątroby i nerek. Na wystąpienie tych reakcji wpływają również procesy metabolizmu leków, zachodzące na drodze acetylacji, hydrolizy i oksydacji. Szczególnie istotne znaczenie kliniczne ma polimorfizm szybkości acetylacji wielu leków, związany z aktywnością enzymu N-acetylotransferazy wątrobowej. To właśnie on przesądza o skuteczności terapeutycznej wielu leków, indukuje występowanie po nich objawów niepożądanych i jest czynnikiem predysponującym do występowania niektórych chorób. Wyróżnia się 2 fenotypy – osobników wolno i szybko acetylujących. Większość powikłań polekowych wiąże się z wolnym fenotypem acetylacji.

### Mechanizmy rozwoju polekowych zmian skórnych

Skórne odczyn polekowe nie mają cech charakterystycznych dla danego leku. Różne preparaty mogą powodować identyczne zmiany skórne, a ten sam lek – różne morfologicznie objawy kliniczne.

Objawy kliniczne reakcji skórnych po lekach są różnorodne. Zalicza się do nich zarówno reakcje niealergiczne, jak i alergiczne – typu I o charakterze natychmiastowym z anafilaksją, typu II i III w postaci plamic i leukocytoklastycznego zapalenia naczyń oraz typu IV opóźnione, manifestujące się głównie jako kontaktowe zapalenie skóry.

Reakcje alergiczne wywołują leki o dużej masie cząsteczkowej (powyżej 10 kD), tzw. pełne antygeny, tj. surowice, szczepionki, leki hormonalne i enzymy. Inne, tj. antybiotyki, sulfonamidy, leki zwiotczające, przeciwdrgawkowe, o mniejszej cząsteczce, określane jako antygeny niepełne, stają się immunogenne przez kowalencyjne związanie z białkiem osocza lub tkanek, czyli tzw. nośnikiem (haptenu). Funkcję haptenu mogą także pełnić produkty biotransformacji lub rozkładu leku w organizmie (koncepcja prohaptenu). Mechanizm taki tłumaczy większość reakcji po trimetoprimie-sulfametoksazolu, który ulega biotransformacji do aktywnej hydroksyloaminy.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne, podobnie jak radiologiczne środki kontrastowe, mannitol, dekstran czy środki miejscowo znieczulające, prowokują reakcje, które obrazem klinicznym przypominają reakcje alergiczne. Zachodzą one jednak bez udziału IgE. Są to tzw. reakcje nadwrażliwości niealergicznej, nazywane także reakcjami nietolerancji, pseudoalergii czy idiosynkrazji (tab. 2.) [13, 15, 16].

Merk i wsp. [17] podali, że skóra, jako m.in. miejsce pozawątrobowego metabolizmu leków, jest narządem szczególnie predysponowanym do występowania reakcji nadwrażliwości. Wpływa na to obecność komórek prezentujących antygen, limfocytów i keratynocytów produkujących cytokiny. Pewną rolę odgrywają także enzymy metabolizujące leki niskocząsteczkowe, takie jak izoenzymy lub transferazy cytochromu C.

Po przyjęciu preparatu z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych u pacjentów z tym typem reakcji mogą wystąpić objawy astmy, pokrzywki, obrzęku naczynioruchowego, a nawet anafilaktycznego wstrząsu niealergicznego. Nowe doniesienia, dotyczące występowania reakcji astmatycznych po NLPZ, wskazują, że dochodzi u nich do wytwarzania większej liczby leukotrienów w porównaniu z prostaglandyną D2. Istnieje także możliwość hamowania leukotrienów przez antagonistów receptora leukotrienowego, co wykorzystano w terapii farmakologicznej [18, 19].

### Kliniczna manifestacja reakcji na NLPZ

Do najczęściej spotykanych w praktyce klinicznej polekowych skórnych objawów niepożądanych po stosowaniu NLPZ należą zmiany o charakterze pokrzywki, obrzęku naczynioruchowego, rumieni, osutek polekowych i plamic.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne stosunkowo często prowokują rozwój pokrzywki przewlekłej. Częściej wywołują ją jednak penicylina i jej pochodne – morfina oraz kodeina. Pokrzywka wywołana nietolerancją kwasu acetylosalicylowego oraz prowokowana przez dodatki pokarmowe (benzoesany, glutaminian sodu) i pokarmy zawierające salicylany stanowi ok. 30% przypadków chorych z pokrzywką przewlekłą. U tych pacjentów często występuje nietolerancja niesteroidowych leków przeciwzapalnych [6, 20–22]. Nadmierna synteza leukotrienów u chorych z tą odmianą pokrzywki jest spowodowana zaburzeniem przemiany kwasu arachidonowego, związanej z blokiem enzymatycznym cyklooksygenazy [18].

Odmianę pokrzywki o głębszym umiejscowieniu stanowi obrzęk naczynioruchowy. Może on mieć mechanizm alergiczny (I typ reakcji na leki, pokarmy, alergeny powietrzno pochodne) lub niealergicznego (nietolerancja leków, np. NLPZ, wyzwalacze histaminy). Pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy mogą występować niezależnie od siebie lub współistnieć u jednego chorego [23–25].

Ostatnio latach opisano również występowanie obrzęku naczynioruchowego u leczonych inhibitorami konwertazy angiotensynowej, np. kaptoprilem, enalaprilem, co może wiązać się z blokowaniem przez te leki inaktywacji bradykininy i substancji P, będących ważnymi mediatorami procesów zapalnych [26, 27].

Bastuji-Garin i wsp. [28] podali, że podawanie NLPZ, podobnie jak antybiotyków, sulfonamidów, leków przeciwgruźliczych, przeciwdrgawkowych, przeciwrzybiczych czy barbituranów, może być przyczyną wystąpienia zmian ru-

**Tab. 2.** Leki wywołujące reakcje alergiczne i pseudoalergiczne

Przykłady leków powodujących reakcje alergiczne	Przykłady leków powodujących reakcje pseudoalergiczne
surowice	NLPZ
szczepionki, zwłaszcza ochronne	radiologiczne środki kontrastowe
hormony	opiaty
enzymy	mannitol
antybiotyki	dekstran
sulfonamidy	inhibitory konwertazy angiotensyny
leki zwiotczające	miejscowe leki znieczulające
leki przeciwdrgawkowe	

mieniowych, takich jak rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona czy toksyczna nekroliza naskórka (zespół Lyella), które uznaje się wyłącznie za odczyn polekowy. O możliwości występowania działań niepożądanych, charakterze zmian rumieniowych pisali również inni autorzy [26, 33]. Ostatnio pojawiły się doniesienia o prowokacji tych zmian po selektywnych inhibitorach COX-2, zwłaszcza sulfonamidowych (celekoksybie, waldekoksybie) [29].

Cuerda Galino i wsp. [30] oraz Thankappan i Zachariah [31] obserwowali występowanie zmian typu rumienia trwałego zarówno po NLPZ, jak i po sulfonamidach, tetracyklinach i barbituranach.

Innym powikłaniem polekowym może być rumień guzowaty. Wywołują go głównie sulfonamidy, doustne środki antykoncepcyjne i sole złota, a także NLPZ. Zmiany o tym charakterze mogą wywoływać również rozmaite czynniki zakaźne, tj. paciorkowce, *Yersinia enterocolitica*, prątki gruźlicy i wirusy [32, 33].

Donosi się również o występowaniu osutek plamisto-grudkowych i krostkowych po zastosowaniu niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Te ostatnie początkowo mogą być ograniczone do skóry okolic twarzy i powierzchni zgięciowych kończyn, z czasem wykazują tendencję do powstania uogólnionej osutki krostkowej (ang. *acute generalized exanthematous pustulosis* – AGEP). Podobne zmiany mogą wystąpić po innych lekach, tj. antybiotykach, diltiazemie, izoniazydzie, karbamazepinie i kaptoprylu [34–37].

Jeszcze innym rodzajem działań niepożądanych po stosowaniu NLPZ są zmiany skórne o charakterze plamic, co wynika z wynaczynień krwi do skóry. Wykwity tego typu mogą współtworzyć obraz osutek polekowych lub stanowić samodzielny obraz chorobowy. Plamice polekowe często mają podłoże niealergiczne. Mogą powstawać w wyniku zahamowania agregacji trombocytów pod wpływem kwasu acetylosalicylowego lub na skutek trombotopenii w przebiegu leczenia cytostatykami [38].

Różnopostaciowe wykwity, zależnie od kalibru zajętych naczyń, mogą pojawiać się na skórze w przebiegu polekowego zapalenia naczyń (łac. *vasculitis allergica*). Klinicznie są to najczęściej rozsiane wykwity krwotoczne, obrzękowe, grudkowe i pęcherzowe, niekiedy towarzyszą im objawy rozpadu. Zmiany umiejscowione są głównie na wyprostnych powierzchniach kończyn, ale mogą także występować na całej skórze. Etiopatogeneza zmian naczyniowych jest złożona. Mechanizm schorzenia zależy od odkładania się kompleksów immunologicznych w ścianach naczyń (reakcja immunologiczna typu III), z ich zwyrodnieniem włóknikowatym oraz naciekami złożonymi z leukocytów w otoczeniu naczyń (łac. *vasculitis leukoclastica*). Czynniki etiologicznymi, oprócz bakterii i pokarmów, mogą być leki, które wywołują zmiany naczyniowe w skórze i w narządach wewnętrznych, stwarzając zagrożenie dla życia. Należą do nich ampicylina, diuretyki tiazydowe, sulfonamidy, hydralazyna, furosemid, cymetydyna, penicylina, tetracykliny, streptomycyna, kaptopril i NLPZ [39–42].

Coraz częściej donosi się o występowaniu odczynów fototoksycznych i fotoalergicznym u osób zażywających leki i poddanych ekspozycji na promienie ultrafioletowe. Główną przyczyną powstawania tych zmian jest pasmo UVA – typ promieniowania emitowany m.in. w solariach.

Odczyny fototoksyczne występują u większości ludzi pod wpływem substancji zwiększających reakcję skóry na działanie promieni ultrafioletowych. Zazwyczaj pojawiają się one po 5–20 godz. od czasu ekspozycji. Czynniki zwiększającymi wrażliwość skóry na promienie ultrafioletowe mogą być rośliny (furokumaryny), różne środki chemiczne działające zewnętrznie lub podawane doustnie oraz leki (tetracykliny, sulfonamidy, pochodne fenotiazyny, furosemid, psoraleny, a także NLPZ) [43, 44].

Wymienione wyżej grupy leków mogą spowodować także pojawienie się chorób pęcherzowych. Zarówno piroksydam, penicylina, penicylamina, tiopronina czy cefalosporyny, należące do leków zawierających aktywną lub ukrytą grupę tiolową, jak i leki zawierające grupę fenolową, tj. kwas acetylosalicylowy, fenobarbital, mogą być przyczyną wystąpienia pęcherzycy, najczęściej jej odmiany liściastej. Prawdopodobnie procesy immunologiczne są prowokowane przyłączeniem grupy tiolowej do antygenów komórkowych. Badania *in vitro* dowodzą, że leki charakteryzujące się taką budową mogą również bezpośrednio powodować proces akantolizy w naskórku [6, 45–47].

Niesteroidowe leki przeciwzapalne, podobnie jak penicylaminy i szczepienie BCG, mogą prowokować także wystąpienie zapalenia skórno-mięśniowego [38, 41, 42]. NLPZ mogą również wywołać objawy tocznia układowego, zwłaszcza u osób predysponowanych genetycznie [48].

W diagnostyce nadwrażliwości na leki, podobnie jak ich nietolerancji, ogromną rolę odgrywa wywiad. Powinien on zawierać informacje dotyczące początku, przebiegu, czasu trwania i umiejscowienia objawów, określenia czasu między wystąpieniem objawów a przyjęciem danego leku, wcześniejszej ekspozycji na podejrzany lek,

wszystkich przyjmowanych ostatnio leków (zwłaszcza w ostatnich 2–3 tyg.), czynników ryzyka, atopii, innych chorób, ewentualnego wcześniejszego wystąpienia innych reakcji polekowych, także alergicznych.

Potencjalnie każdy lek może wywołać objawy niepożądane. Diagnostyka wyłącznie na podstawie badania podmiotowego może być trudna i obciążona stosunkowo dużym odsetkiem rozpoznań fałszywie dodatnich. Nadwrażliwość na lek jest wysoce prawdopodobna, gdy objawy podmiotowe i przedmiotowe odpowiadają manifestacji immunologicznej reakcji polekowej i istnieje niewątpliwy związek czasowy między przyjęciem leku a wystąpieniem objawów. Istotne jest również wykluczenie innej przyczyny występowania objawów ubocznych u pacjentów przyjmujących leki, o których wiadomo, że mogą wywoływać reakcje immunologiczne. Wywiad powinien być uzupełniony szczegółowym badaniem lekarskim i podstawowymi badaniami laboratoryjnymi, obrazowymi i EKG. Nie istnieją obecnie badania *in vitro*, które umożliwiają potwierdzenie obecności reakcji nadwrażliwości na leki.

W przypadku podejrzenia pokrzywki z nietolerancji kwasu acetylosalicylowego i dodatków pokarmowych, wskazane jest zastosowanie diety złożonej z wody mineralnej, herbaty, chleba, białego sera, ryżu, ziemniaków, mięsa, z wyjątkiem drobiu i ryb, oraz masła. Zastosowanie jej powoduje po 7–10 dniach złagodzenie objawów klinicznych lub całkowite ich ustąpienie [49]. W ośrodkach specjalistycznych można wykonać próbę ekspozycji ze wzrastającymi dawkami kwasu acetylosalicylowego, należy ją jednak przeprowadzić w warunkach szpitalnych (zabezpieczenie przeciwwstrząsowe) [50].

Stały rozwój farmakoterapii, coraz większa liczba leków przyjmowanych przez jednego chorego, przepisywanych przez lekarzy różnych specjalności, stwarzają duże zagrożenie występowania powikłań polekowych. Dlatego tak ważnym zagadnieniem jest unikanie polipragmatyzji. Należy pamiętać, że nie ma leków w pełni bezpiecznych, nawet te, które działają leczniczo, mogą szkodzić. Istotne pozostają także uwarunkowania genetyczne, które decydują o biotransformacji i eliminacji leków z organizmu. Należy również pamiętać, że w wielu wypadkach wystąpienie odczynów polekowych jest groźniejsze dla chorych niż choroba, z powodu której zastosowano leki. W razie ich wystąpienia powinno się zastosować leki alternatywne; leki silnie alergizujące powinno się przyjmować krótko, zwłaszcza u osób obciążonych atopią.

Mechanizm działania niesteroidowych leków przeciwzapalnych jest coraz dokładniej poznawany. Wiadomo, że poza hamowaniem COX, leki te w różnym zakresie wpływają na inne niż związane z prostaglandynami mediatory i reakcje zapalne, w tym na mediatory leukotrienowe. Interesującym kierunkiem w najnowszych badaniach leków przeciwzapalnych wydaje się być synteza związków, które mogą jednocześnie hamować cyklooksygenazę (COX) i 5-lipooksygenazę (5-LO), tzw. podwójne inhibitory

COX/5-LO [51]. Związkiem o takich właściwościach, będącym przedmiotem badań klinicznych, jest likofelon. Stosuje się go obecnie głównie w chorobach reumatycznych. Jego działanie przeciwzapalne jest porównywalne z naproksenem i celekoksybem, a przy tym cechuje się mniejszą liczbą działań niepożądanych [52–54].

Być może w przyszłości o wpływie na syntezę nowych niesteroidowych preparatów przeciwzapalnych i ich zastosowaniu w leczeniu decydować będzie stopień ich metabolizowania przez cytochrom P450 2C9 (CYP2C9). Aktywność osobnicza tego cytochromu zależy od wariantu kodujących go alleli (CYP2C9\*1, CYP2C9\*2 i CYP2C9\*3). Wyniki badań Martineza i wsp. [55] sugerują, że predyspozycje genetyczne mogą wpływać na ryzyko wystąpienia powikłań, prowokowanych zażywaniem NLPZ.

Obiecujące są również najnowsze osiągnięcia w dziedzinie farmakogenetyki, które pozwalają na poprawę efektów leczniczych, a także eliminację działań niepożądanych niektórych leków. Możliwość lepszego poznania uwarunkowań indywidualnego sposobu reagowania chorych na leki, obejmujące badania polimorfizmu ekspresji enzymów je metabolizujących, pozwalają zwiększyć bezpieczeństwo leczenia. Wydaje się, że wprowadzenie odpowiednich testów laboratoryjnych pozwoli przewidzieć ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości na leki. Przykładem może być stosowane już w praktyce przepisywanie azatiopryny chorym w zależności od ekspresji fenotypowej genu metylotransferazy tiopuryny. W piśmiennictwie coraz większą uwagę zwraca się na rolę, jaką mogą odegrać badania z zakresu farmakogenetyki w leczeniu metotreksatem chorych z łuszczycą, przy uwzględnieniu poznanych polimorfizmów szlaku metabolicznego kwasu foliowego [56, 57]. Odkrycie kolejnych polimorfizmów, odpowiedzialnych za fenotypową zmienność aktywności enzymów, pozwoli na optymalizację osobniczych odpowiedzi pacjentów na to leczenie.

Olbrzymi postęp w rozwoju genetyki, a zwłaszcza farmakogenetyki, umożliwiającą sekwencjonowanie poszczególnych nukleotydów, pozwala poznać polimorfizmy szlaków metabolicznych różnych leków. Może to istotnie wpływać na poprawę skuteczności terapeutycznej leków i eliminację występowania objawów niepożądanych.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne charakteryzują się działaniem plejotropowym. Zdolność ta pozwala na ich wielokierunkowe wykorzystanie, o czym świadczą liczne doniesienia w literaturze, przytoczone w przedstawionej pracy. Prawdopodobnie jest to główna przyczyna występowania różnorodnych obrazów klinicznych po ich zastosowaniu. Dokładne poznanie mechanizmów ich działania pozwoli na zastosowanie w leczeniu NLPZ, które będą dobrane do określonych indywidualnych wskazań, a także zmniejszy ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych.

#### Piśmiennictwo

1. Etminan M, Gill S, Samii A. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on risk of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2003; 327: 128.
2. Shureiqi I, Jiang W, Zuo X, et al. The 15-lipoxygenase-1 product 13-S-hydroxyoctadecadienoic acid down-regulates PPAR-delta to induce apoptosis in colorectal cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 9968-73.
3. Szczeklik A. Niesteroidowe leki przeciwzapalne; <http://www.cyf-kr.edu.pl/com/aspiryna/astma/astma1.htm#poczatek>; 30.01.2007.
4. Bogus-Buczyńska I, Kuna P. Alergia na leki. Trudny problem dla lekarzy, niebezpieczeństwo dla chorych. *Terapia* 2005; 4.
5. Greenberger PA. Drug allergies. In: *Clinical Immunology*, Rich RR, Fleisher TA, Schwarz BD, Shearer WT, Strober W (eds). Mosby Year Book, Inc., St. Louis, 1996; 988.
6. Demoly P, Bousquet J. Epidemiology of drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001; 1: 305-10.
7. Brockow K, Romano A, Blanca M, et al. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002; 57: 45-51.
8. Gumułka WS. Nieopiodowe leki przeciwbólowe, leki stosowane w dniu oraz w leczeniu chorób reumatycznych. W: *Farmakologia. Podstawy farmakoterapii*. Tom I. Kostowski W, Herman S (red.). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2003; 224-52.
9. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 913-21.
10. Mastalerz L. Podobieństwa zaburzeń eikozanoidów w oskrzelowej i skórnej postaci nadwrażliwości na aspirynę. *Praca habilitacyjna*, CMUJ, Kraków 2005.
11. Zembowicz A, Mastalerz L, Setkiewicz M, et al. Safety of cyclooxygenase 2 inhibitors and increased leukotriene synthesis in chronic idiopathic urticaria with sensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1577-82.
12. Mastalerz L, Setkiewicz M, Szczeklik A. Mechanism of chronic urticaria exacerbation by aspirin. *Curr Allergy Asthma Rep* 2005; 5: 277-83.
13. Breathnach SM. Drug reactions. In: *Textbook of Dermatology*. Vol. 4. Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM (eds), Blackwell Science, London 1998; 3349.
14. Arcab A, Trojan M, Maciejczyk A. Niepożądane działania leków – niedoceniany problem. *Biuletyn Leków* 2001; 10: 1-5.
15. Grzelewska-Rzymowska I, Szmidt M, Rozniecki J. Aspirin-induced urticaria – a clinical study. *J Investig Alergol Clin Immunol* 1992; 2: 39-42.
16. Kauppinen K, Alanko K, Hannukelsa M, Maibach H (eds). *Skin reactions to drugs*. CRC Press, Boca Raton, 1998.
17. Merk H, Jugert F, Frankenberg S. Keratinocytes and reconstructed epidermis for in vitro pharmacological and toxicological testing. In: Rogiers V, Sonck W, Shephard E, Vercauteren A. *Human cells in in vitro pharmacotoxicology*. VUB Press Brüssel 1993; 45-59.
18. Dahlen B, Dahlen SE. Intolerance reactions to NSAID. In: Basomba A, Sastre J (herausg.). *Proceedings of XVI European Congress of Allergology and Clinical Immunology*, Monduzzi Editore, Bologna 1995; 821-8.
19. Drazen JM, Israel E, O'Byrne PM. Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. *N Engl J Med* 1999; 340: 197-206.
20. Bindslev-Lensen C, Finzi A, Greaves M, et al. Chronic urticaria: diagnostic recommendations. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2000; 14: 175-80.
21. Woźniacka A, Sysa-Jędrzejowska A. Zmiany skórne spowodowane lekami. *Przegl Dermatol* 2005; 2: 99-111.
22. Ruocco V, Pisani M, de Angelis E, Lombardi ML. Biochemical acantholysis provoked by thiol drugs. *Arch Dermatol* 1990; 126: 965-6.

23. The diagnosis and management of urticaria: a practice parameter. Part II: Chronic urticaria/angioedema. Joint Task Force of 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* 2000; 85: 532-44.
24. Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czerniawska-Mysik G. Clinical patterns of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs and their pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 1977; 60: 276-84.
25. Kaplan AP. Urticaria and angioedema. In: *Allergy Principles and Practice*. Middleton E Jr, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW (eds). St. Louis, Mosby, 1993; 1553-80.
26. Grubska-Suchanek E. Skórne odczyny polekowe. *Staż Zdr* 2001; 17-20: 3012-5.
27. Champion RH, Roberts SO, Carpenter RG, Roger JH. Urticaria and angio-oedema. A review of 554 patients. *Br J Dermatol* 1969; 81: 588-97.
28. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, et al. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1993; 129: 92-6.
29. La Grenade L, Lee L, Weaver J, et al. Comparison of reporting of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in association with selective COX-2 inhibitors. *Drug Saf* 2005; 28: 917-24.
30. Cuerda Galindo E, Goday Bujan J, Garcia Silva J, et al. Fixed drug eruption from piroxicam. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2004; 18: 586-7.
31. Thankappan TP, Zachariah J. Drug-specific clinical pattern in fixed drug eruptions. *Int J Dermatol* 1991; 30: 867-70.
32. Puavilai S, Sakuntabhai A, Sriprachaya-Anunt S, et al. Etiology of erythema nodosum. *J Med Assoc Thai* 1995; 78: 72-5.
33. MacKenzie-Wood AR, Wood G. Pyogenic granuloma-like lesions in a patient using topical tretinoin. *Australas J Dermatol* 1998; 39: 248-50.
34. Jäger L, Merck HF. *Alergie lekowe*. Wydawnictwo Czelej, Lublin 1997.
35. De Coninck AL, Van Strubarg AS, Pipeleers-Marichal MA, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by paracetamol. A case with severe hemodynamic disturbances. *Dermatology* 1996; 193: 338-41.
36. Roujeau JC, Bioulac-Sage P, Bourseau C, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis. Analysis of 63 cases. *Arch Dermatol* 1991; 127: 1333-8.
37. Demitsu T, Kosuge A, Yamada T, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by dexamethasone injection. *Dermatology* 1996; 193: 56-8.
38. Bougie D, Aster R. Immune thrombocytopenia resulting from sensitivity to metabolites of naproxen and acetaminophen. *Blood* 2001; 97: 3846-50.
39. Clénin GE, van Rooijen MM, Braathen LR. Ibuprofen-induced, transient ANA- and anti-histone positive leukocytoclastic vasculitis. *Hautarzt* 2000; 51: 678-81.
40. Nigen S, Knowles SR, Shear NH. Drug eruptions: approaching the diagnosis of drug-induced skin diseases. *J Drugs Dermatol* 2003; 2: 278-99.
41. Hood AF. Cutaneous manifestation of drug reaction: drug eruptions. In: *Cutaneous Medicine*. Provost TT, Flynn JA (eds), BC Decker Inc. Hamilton, London 1998; 662.
42. Grob JJ, Collet AM, Bonerandi JJ. Dermatomyositis-like syndrome induced by nonsteroidal anti-inflammatory agents. *Dermatologica* 1989; 178: 58-9.
43. Ayaslioglu E, Erkek E, Beygo B, Cebecioglu E. Cutaneous complications of doxycycline therapy. *Infect Med* 2004; 21: 24.
44. Ruocco E, Aurilia A, Ruocco V. Precautions and suggestions for pemphigus patients. *Dermatology* 2001; 203: 201-7.
45. Olszewska M. Leki i czynniki dietetyczne indukujące pęcherzycę. *Przegl Dermatol* 2001; 5: 433-40.
46. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Winkelmann RK. Reaction to medications. In: *Dermatology*. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Winkelmann RK (eds). Springer-Verlag, Berlin 2000; 1719.
47. Rudzki E, Rebandel P. Skuteczność diety aspirynowej. *Przegl Dermatol* 2000; 87: 19-21.
48. Gliński W. Diagnostyka pokrzywek. W: *Alergologia dla lekarzy dermatologów*. Gliński W, Rudzki E (red.). Czelej, Lublin 2002; 327-30.
49. Martel-Pelletier J, Lajeunesse D, Reboul P, Pelletier JP. Therapeutic role of dual inhibitors of 5-LOX and COX, selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 501-9.
50. Tries S, Neupert W, Laufer S. The mechanism of action of the new anti-inflammatory compound ML3000: inhibition of 5-LOX and COX-1/2. *Inflamm Res* 2002; 51: 135-43.
51. Blanco F, Buchner A, Bias P, et al. Licofelone, an inhibitor of COX-1, COX-2 and 5-LOX is as effective as naproxen and shows improved safety during 12 months of treatment in patients with osteoarthritis of the knee [EULAR 2003, Lisbona, abstract FR10217]. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: Suppl. 1.
52. Klesser B, Bias P, Buchner A. Licofelone (ML3000), an inhibitor of COX-1, COX-2 and 5-LO has little or no effect on the gastric mucosa after 4 weeks of treatment [EULAR 2002, Praga, abstract THU0243]. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: Suppl. 1.
53. Martínez C, Blanco G, Ladero JM, et al. Genetic predisposition to acute gastrointestinal bleeding after NSAIDs use. *Br J Pharmacol* 2004; 141: 205-8.
54. Podolec-Rubiś M, Setkowicz M, Mastalerz L i wsp. Obraz kliniczny, patomechanizm i diagnostyka nadwrażliwości na aspirynę, ze szczególnym uwzględnieniem pokrzywki aspirynowej. *Przegl Dermatol* 2006; 4: 407-13.
55. Warren RB, Griffiths CE. The potential of pharmacogenetics in optimizing the use of methotrexate for psoriasis. *Br J Dermatol* 2005; 153: 869-73.
56. Wolkenstein P, Carrière V, Charue D, et al. A slow acetylator genotype is a risk factor for sulphonamide-induced toxic epidermal necrolysis and Steven-Johnson syndrome. *Pharmacogenetics* 1995; 5: 255-8.
57. Anderson JA. Allergic reactions to drugs and biological agents. *JAMA* 1992; 268: 2844-57.