

WANDA BALIŃSKA-MIŚKIEWICZ¹, ANDRZEJ BOZNAŃSKI¹, JERZY LIEBHART²,
JÓZEF MAŁOLEPSZY³, MARCIN GRABOWSKI², ANDRZEJ KONIECZNY²

Drug Hypersensitivity of Inhabitants in Chosen Lower Silesia Regions

Nadwrażliwość na leki wśród mieszkańców wybranych rejonów Dolnego Śląska

¹ I Katedra Pediatrii, Klinika Pediatrii, Alergologii i Kardiologii AM we Wrocławiu

² Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Alergologii AM we Wrocławiu

³ Emerytowany Kierownik Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych i Alergologii AM we Wrocławiu

Streszczenie

Wprowadzenie. W związku z coraz częstszym występowaniem chorób alergicznych problem nadwrażliwości na leki budzi rosnące zainteresowanie. W literaturze znajduje się niewiele prac dotyczących występowania w populacji ogólnej tego istotnego problemu.

Cel pracy. Epidemiologiczna ocena występowania oraz określenie czynników ryzyka nadwrażliwości na leki w wybranych miejscowościach Dolnego Śląska, a także oszacowanie współwystępowania z innymi chorobami o podłożu alergicznym.

Materiał i metody. Badania zostały przeprowadzone wśród losowo wybranych 1610 osób (w tym 1273 dorosłych i 334 dzieci) za pomocą kwestionariusza, przygotowanego wcześniej w celu zbadania występowania chorób alergicznych w 12 dużych ośrodkach w Polsce.

Wyniki. Występowanie nadwrażliwości na leki wynosiło 8,3% u dorosłych i 10,2% u dzieci. Stwierdzono częstsze występowanie nadwrażliwości na leki wśród kobiet (12,6%) w porównaniu z mężczyznami (4,9%) ($p < 0,0001$). Zależności takiej nie stwierdzono wśród dzieci. Współwystępowanie nadwrażliwości na leki u chorych na astmę oskrzelową wynosiło 24,6% i w grupie tej było znacząco częstsze niż wśród osób nieobciążonych tą chorobą ($p < 0,0001$), a współwystępowanie z alergicznym nieżytem nosa wynosiło 23,3%. Stwierdzono dodatnią korelację między występowaniem nadwrażliwości na leki a dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku alergii u dzieci ($p = 0,01$). Najczęstszymi objawami były zmiany skórne (62,9–76,5%), a następnie objawy uogólnione (20,6–31,8%). Reakcje nadwrażliwości były wywoływane głównie przez antybiotyki (penicylina – 31,8%), leki przeciwbólowe (16,3%) i aspirynę (8,6%).

Wnioski. Czynniki ryzyka wśród badanych były: płeć żeńska, dodatni wywiad rodzinny w kierunku alergii, występowanie astmy oskrzelowej. Nie stwierdzono statystycznie znaczącej różnicy w występowaniu nadwrażliwości na leki w grupie dorosłych i dzieci. Epidemiologia nadwrażliwości na leki wymaga dalszych pogłębionych badań (Adv Clin Exp Med 2006, 15, 1, 81–87).

Słowa kluczowe: nadwrażliwość na leki, epidemiologia, astma oskrzelowa, alergiczny nieżyt nosa, czynniki ryzyka.

Abstract

Background. The increasing number of allergic diseases may influence development of drug hypersensitivity. However it seems to be an important problem, there are very little information in literature concerning the epidemiology of drug hypersensitivity in general population.

Objectives. Investigation of the prevalence and symptoms of drug hypersensitivity in the population of selected towns in Lower Silesia as well as assessment of the comorbidity with bronchial asthma and allergic rhinitis.

Material and Methods. Data from randomly selected 1601 subject (1273 adults and 334 children) was collected using the questionnaires, previously designed for the Polish multicentre study of epidemiology of allergic diseases.

Results. The drug hypersensitivity was present in 8.3% of adults and 10.2% of children. The strong association of drug hypersensitivity with gender (females 12.6% vs. males 4.9%; $p < 0.0001$) has been found but only in the case

* Mayo Clinic and Foundation for Education and Research, Rochester, MN.

of adults. Comorbidity with asthma was 24% ($p < 0.0001$) and with allergic rhinitis – 23%. We found positive correlation between allergic family status and prevalence of drug hypersensitivity in children ($p = 0.01$) but not in adults. The skin was involved in 62.9–76.5% while general symptoms were present in 20.6–30.2% of reactions. The most allergic drugs were antibiotics (penicillin 31.9%), antianalgetics (16.3%) and aspirin (8.6%).

Conclusions. Participants were most likely to present drug hypersensitivity if they were women, had positive allergic family status and were asthmatic. There was no statistically significant difference in prevalence of drug hypersensitivity between adults and children. The epidemiology of drug hypersensitivity needs further detailed investigations (*Adv Clin Exp Med* 2006, 15, 1, 81–87).

Key words: drug hypersensitivity, epidemiology, asthma, allergic rhinitis, comorbidity.

Problem niepożądanych reakcji na leki, a zwłaszcza nadwrażliwości, budzi rosnące zainteresowanie. Spowodowane jest to zwiększonym przyjmowaniem leków, dostępnością wielu leków bez recepty, powszechną polipragmazją, pojawianiem się nowych leków, a także coraz częstszym występowaniem chorób o podłożu alergicznym.

Według najnowszego stanowiska Europejskiej Akademii ds. Alergii i Immunologii Klinicznej opublikowanego w 2001 r. nadwrażliwość oznacza obiektywnie powtarzalne objawy podmiotowe lub przedmiotowe, wywołane przez ekspozycję na określony bodziec w dawce tolerowanej przez osoby zdrowe.

Alergia na leki to reakcje nadwrażliwości, które mają udokumentowany mechanizm immunologiczny. Alergię na leki dzieli się na: „natychmiastową”, „późną”, „opóźnioną”, określając początek objawów i patomechanizm reakcji – zależny od IgE (IgE-zależna alergia na leki) lub limfocytów (IgE-niezależna alergia na leki). Pozostałe reakcje określa się mianem nadwrażliwości niealergicznego, których przyczyny są wykrywalne, np. niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej lub nie jest poznany mechanizm odpowiedzialny za ich powstawanie [1, 2].

Reakcje pseudoalergiczne (dawniej zwane reakcjami anafilaktoidalnymi) polegają na bezpośrednim uwalnianiu histaminy z komórek tucznych. Przykładem są reakcje na kwas acetylosalicylowy i inne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) lub też środki cieniujące stosowane w radiologii, które wywołując zaburzenia w syntezie leukotrienów, powodują uwalnianie histaminy i innych mediatorów komórek tucznych bez udziału przeciwciał. Reakcje alergiczne, będące swoistymi reakcjami immunologicznymi, występują u osób uczulonych na lek [3]. Objawy reakcji anafilaksji niealergicznego często bywają takie same jak objawy IgE-zależnej alergii na leki, lecz mogą wystąpić bez wcześniejszej ekspozycji na lek i nie mają określonego mechanizmu immunologicznego [4]. Immunologiczne mechanizmy alergii na leki są klasyfikowane w czterech podstawowych typach reakcji alergicznych według Gella-Coombsa, ale część z objawów, jak toksyczna martwica naskór-

ka (TEN), zespół Stevens-Johnsona, nie podlegają temu podziałowi [5].

Celem badań była epidemiologiczna ocena częstości występowania nadwrażliwości na leki w wybranych rejonach Dolnego Śląska, a ponadto próba znalezienia powiązań między nadwrażliwością na leki a innymi chorobami o podłożu alergicznym oraz określenie czynników wpływających na tę nadwrażliwość.

Material i metody

Badania były przeprowadzone w powiązaniu z ogólnopolskim projektem badawczym wykonywanym w latach 1997–1999 pod kierunkiem prof. dr. hab. Józefa Małolepszego i prof. dr. hab. Jerzego Liebarta z Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych i Alergologii AM we Wrocławiu i finansowanym przez Komitet Badań Naukowych (grant KBN 4PO5B 10213). Badanie wykonywano w trzech dolnośląskich miejscowościach o różnym stopniu zanieczyszczenia środowiska, tj. we Wrocławiu (największe zanieczyszczenie), Miliczu (umiarkowane) i Łagiewnikach (najmniejsze zanieczyszczenie). W sposób randomizowany wybrano 1601 osób: 1273 dorosłych w wieku 16–80 lat, w tym: 696 kobiet i 577 mężczyzn (ze średnią wieku 44,8 roku, SD = 16,7) oraz 334 dzieci w wieku 3–16 lat, w tym: 150 dziewczynek i 184 chłopców (średnia wieku 10,4 roku, SD = 3,0). Charakterystykę badanych grup przedstawiono w tabeli 1.

Dane były zbierane przez specjalnie przeszkolonych ankietatorów i zapisywane w 5 rodzajach ankiet: ogólnej – dotyczącej gospodarstwa domowego, w kwestionariuszu przesiewowym dla dorosłych, w ankiecie szczegółowej dla osób dorosłych oraz kwestionariuszu dla dzieci wypełnianym na podstawie informacji od rodziców oraz w kwestionariuszu dla niezbadanych, w którym notowano informacje dotyczące ewentualnej przyczyny niemożności zebrania wywiadu.

W formularzu przesiewowym dotyczącym osób dorosłych zawarte było pytanie: „Czy kiedykolwiek wystąpiły u Pana/i objawy uczulenia na leki?” Jeżeli odpowiedź była pozytywna, ankieto-

Tabela 1. Liczba badanych dorosłych i dzieci łącznie i z podziałem na wybrane rejony**Table 1.** Number of examined adults and children in total and in chosen regions

	Dorośli (Adults) n	%	Dzieci (Children) n	%
Wrocław	391	30,7	102	30,5
Łagiewniki	508	39,9	137	41,0
Milicz	374	29,3	95	28,4
Łącznie (Total)	1273	100	334	100

wany był proszony o udzielenie odpowiedzi na pytania zawarte w części szczegółowej:

– „Czy kiedykolwiek po zażyciu leku pojawiły się u Pana/i swędzące bąble lub inne alergiczne zmiany skórne?”

– „Czy kiedykolwiek po zażyciu leku wystąpił u Pana/i wstrząs anafilaktyczny (zastąpienie, duszność, ewentualnie utrata przytomności)?”

– „Proszę wymienić nazwy leków, na które jest Pan/i uczulony/a.”

– „Czy kiedykolwiek po zażyciu leku przeciwbólowego, przeciwreumatycznego (na stawy, korzonki) albo przeciwgorączkowego wystąpiły u Pana/i niepokojące objawy, dolegliwości?”

W kwestionariuszu dla dzieci były zawarte następujące pytania:

– „Czy obserwowano kiedykolwiek u Państwa dziecka uczulenie lub nadwrażliwość po podaniu leków?”

– „Czy kiedykolwiek po zażyciu leku pojawiły się u Państwa dziecka swędzące bąble lub inne alergiczne zmiany skórne?”

– „Czy kiedykolwiek po zastosowaniu leku wystąpił u Państwa dziecka wstrząs anafilaktyczny (zastąpienie, duszność, ewentualnie utrata przytomności)?”

– „Proszę wymienić nazwy wszystkich leków, na które Państwa dziecko jest uczulone.”

Uzyskane informacje były następnie weryfikowane przez ekspertów, a wśród losowo dobranej grupy osób wykonywano punktowe testy skórne z najczęściej spotykanymi alergenami.

Ponieważ ankieterzy zapisywali nazwy leków, konieczne było ich zakodowanie „*ex post*” w celu poddania analizie statystycznej, w której posłużono się programem StatSoft, Inc., *STATISTICA* for Windows, test: χ^2

Wyniki

W grupie dorosłych objawy nadwrażliwości na leki wystąpiły u 8,35% badanych. Objawy te obserwowano częściej u kobiet (12,6%) niż u mężczyzn (4,9%), różnica ta była istotna statystycznie ($p < 0,0001$). Wśród ankietowanych dzieci 10,2% miało w wywiadzie objawy nadwrażliwości przynajmniej na jeden lek, w tym: 8,7% chłopców i 12,0% dziewczynek, co nie było statystycznie istotną różnicą ($p = 0,320$). Analizowane odczyny polekowe obserwowano z jednakową częstością u dorosłych i dzieci ($p = 0,09$). Liczebność osób podających objawy nadwrażliwości po lekach w trzech rejonach Dolnego Śląska o różnym stopniu zanieczyszczenia środowiska przedstawiono w tabeli 2.

Zbadano zależność między występowaniem nadwrażliwości na leki a współistnieniem innych chorób o podłożu alergicznym. Wśród dorosłych z nadwrażliwością przynajmniej na jeden lek 36,6% stwierdzono chorobę o podłożu alergicznym. Wskaźnik ten u dzieci wyniósł 20%. Chorobami alergicznymi najczęściej współwystępującymi z reakcjami nadwrażliwości na leki była astma oskrzelowa – (24,6%) i alergiczny nieżyt nosa (23,3%) [6]. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli 3.

Wśród osób dorosłych z nadwrażliwością na leki współistnienie astmy oskrzelowej stanowiło

Tabela 2. Nadwrażliwość na leki – rozmieszczenie w rejonach**Table 2.** Drug hypersensitivity – distribution in regions

	Cała próba (Total) n = 1273 (%)	Rejon 1 (Region 1) Wrocław n = 391 (%)	Rejon 2 (Region 2) Łagiewniki n = 508 (%)	Rejon 3 (Region 3) Milicz n = 374 (%)
Dorośli (Adults)	116 (9,1%)	62 (15,9)	38 (7,5)	16 (4,3)
	Cała próba (Total) n = 334 (%)	Rejon 1 (Region 1) Wrocław n = 102 (%)	Rejon 2 (Region 2) Łagiewniki n = 137 (%)	Rejon 3 (Region 3) Milicz n = 95 (%)
Dzieci (Children)	34 (10,2%)	12 (11,8)	12 (8,8)	10 (10,5)

Tabela 3. Współistnienie innych chorób alergicznych z nadwrażliwością na leki**Table 3.** Co-morbidity of other allergic diseases with drug hypersensitivity

	Dorośli (Adults) n = 116 %	Dzieci (Children) n = 34 %
Astma oskrzelowa (Bronchial asthma)	25,8	23,5
Alergiczny nieżyt nosa (Allergic rhinitis)	25,0	17,6
Atopowe zapalenie skóry (Atopic dermatitis)	3,4	5,8
Kontaktowe zapalenie skóry (Contact dermatitis)	5,9	2,9

25,8%, a w grupie osób niewykazujących reakcji nadwrażliwości, liczba chorujących na astmę oskrzelową była znacząco mniejsza ($p < 0,0001$) i wynosiła 7,4%. Zarówno w grupie osób, u których nie stwierdzono astmy oskrzelowej, a wykazujących nadwrażliwość na leki, jak i u osób chorujących na astmę i z objawami nadwrażliwości na leki wyraźnie był wyższy odsetek kobiet (odpowiednio 60 i 81,3%) w porównaniu z mężczyznami (40 i 18,6%). W obu grupach różnice są statystycznie istotne ($p = 0,018$). Wśród dorosłych z nadwrażliwością na leki współistnienie alergicznego nieżytu nosa stwierdzono u 25%. Wśród dzieci z reakcją nadwrażliwości na leki współistnienie astmy oskrzelowej stwierdzono u 23,5% badanych. Rozpatrując współistnienie astmy i reakcji nadwrażliwości z podziałem według płci, różnica w liczbie chłopców i dziewczynek była nieistotna statystycznie ($p = 0,551$). Wśród dzieci zdrowych (niechorujących na astmę oskrzelową) nadwrażliwość na leki stwierdzono u mniejszej liczby dzieci wynoszącej 8,7% (u 42,3% chłopców i 57,6% dziewcząt), wartość ta również nie była statystycznie istotna ($p = 0,172$). Wśród dzieci z nadwrażliwością na leki współistnienie alergicznego nieżytu nosa stwierdzono u 17,6%.

Szczegółowa analiza wieku badanych wskazuje, że u 63,3% dzieci w wieku 12–16 lat wystąpiła „kiedykolwiek” nadwrażliwość na leki, pozostały natomiast odsetek – 36,7% w wieku 4–11 lat. Nie są to jednak wartości istotne statystycznie ($p = 0,14$) i nie wskazują, w którym roku życia nadwrażliwość na leki pojawiła się po raz pierwszy.

Analizie poddano również zależności między występowaniem nadwrażliwości na leki a obciążeniem dodatnim wywiadem alergicznym w rodzinie. Wywiad rodzinny dotyczył występowania schorzeń alergicznych u rodziców, rodzeństwa i dziadków badanego. Na pytanie: „Czy kiedykolwiek

wiek w rodzinie rozpoznano astmę oskrzelową lub inną chorobę alergiczną, taką jak: alergiczne zapalenie spojówek, alergiczny nieżyt nosa, egzema, wyprysk alergiczny, alergię pokarmową, obrzęk krtani, nadwrażliwość na leki?” pozytywną odpowiedź zanotowano u 114 dorosłych, co stanowiło 30,3% wszystkich badanych dorosłych oraz u 129 dzieci (38,6% badanych dzieci), wśród osób nadwrażliwych na leki natomiast odpowiednio – 32% dorosłych i 58,8% dzieci. Wśród osób, które takich reakcji na leki nie podały, pozytywną odpowiedź notowano u 29,4% dorosłych i 36,3% dzieci. Różnica między liczbą osób z nadwrażliwością na leki i obciążonych dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku alergii a liczbą osób bez nadwrażliwości na leki z dodatnim wywiadem rodzinnym była istotna statystycznie w grupie dzieci ($p = 0,01$), nie była natomiast wśród badanych dorosłych ($p = 0,552$).

Najczęstszym objawem nadwrażliwości na leki była jej skórna postać („swędzące bąble lub inne alergiczne zmiany skórne”) u 62,9% dorosłych i 76,5% dzieci. Objawy ogólne („zasłabnięcie, duszność, ewentualnie utrata przytomności”) wystąpiły u 30,2% dorosłych i 20,6% dzieci z nadwrażliwością na leki. Najczęściej reakcje te występowały po podaniu antybiotyków – 42,8% u dorosłych i 64,8% u dzieci, a wśród nich penicyliny (tab. 4).

Omówienie

Nadwrażliwość na leki należy do istotnych problemów alergologicznych. Z powodu wzrostu liczby zachorowań na choroby alergiczne w populacji ogólnoludowej określenie częstości występowania nadwrażliwości na leki stało się równie ważnym zadaniem. W piśmiennictwie można znaleźć prace przeprowadzone dwukrotnie w obrębie tej samej populacji w odstępie kilkunastu bądź kilkudziesięciu lat i potwierdzające znaczące różnice międzypokoleniowe w zachorowalności na choroby o podłożu alergicznym, problem występowania nadwrażliwości na leki rzadko jednak był w nich poruszany [7, 8]. Badania epidemiologiczne, takie jak ISAAC czy ECRHS, nie podejmowały aspektu nadwrażliwości na leki. Jest to problem trudny, o nie do końca jeszcze poznanych, różnorodnych mechanizmach, wymagający szczegółowego wywiadu, niekiedy dokumentacji, badań diagnostycznych i wnikliwej weryfikacji klinicznej przeprowadzonej na dużej grupie osób, stąd być może wynika stosunkowo niewielka liczba prac dotyczących tego zagadnienia. Niewątpliwie istnieją zróżnicowania regionalne występowania nadwrażliwości na leki, spowodowane zmianami

Tabela 4. Odsetek reakcji nadwrażliwości na poszczególne leki**Table 4.** Drug's hypersensitivity reactions to particular medicines (in percent)

		Dorośli (Adults) %	Dzieci (Children) %
Antybiotyki (Antibiotics)	penicyliny	31,8	47
	cefalosporyny	0	5,8
	aminoglikozydy	6,8	8,8
	tetracykliny	4,3	8,8
	makrolidy	4,3	8,8
	sulfonamidy	5,1	8,8
	nieokreślone	0,8	8,8
NLPZ	preparaty kwasu acetylosalicylowego	8,6	8,8
	paracetamol	1,7	2,9
	preparaty przeciwbólowe ¹	16,3	0
	preparaty przeciwreumatyczne ²	5,1	0
	tramadol	1,7	0
	mydocalm	1,7	0
Mukolityki (Mucolytics)		0	5,8
Hormony (Hormones)		0,8	0
Witaminy (Vitamins)	B ₁	1,7	0
	B ₁₂	3,3	0
Jodowe środki kontrastowe (Contrast media iodine)		0,8	0
Inne (Others)		2,5	2,9

¹ Metamizol, pabialgina, ibuprofen.² Piroksikam

propozycji terapeutycznych przemysłu farmaceutycznego, a także nawykami lekarzy w różnych regionach [9, 10]. Stosunkowo często badania nad występowaniem nadwrażliwości na leki dotyczyły pacjentów przebywających w klinikach z powodu innych schorzeń. Wobec tego wyniki te dawały jedynie przybliżony obraz epidemiologii nadwrażliwości na leki.

Jedną z nielicznych prac populacyjnych, wykonywaną na przestrzeni 10 lat, były badania japońskie, przeprowadzone wśród 12 477 mieszkańców Tokio, u których stwierdzono dwukrotny wzrost występowania nadwrażliwości na leki (z 3,23% w 1962 r. do 6,27% w 1972 r.) [11]. Inni badacze w 1994 r. donoszą o występowaniu „alergii na leki” u 14% populacji [7]. Badanie hiszpańskie z 1998 r. przeprowadzone na podstawie wywiadu wśród pacjentów kliniki chirurgicznej odnotowały wystąpienie „kiedykolwiek” reakcji nadwrażliwości na leki w 13,5% [12]. W niniejszej pracy wartości te były zdecydowanie niższe i wynosiły 8,35% u dorosłych i 10,2% u dzieci.

Równie skąpe są dane dotyczące tego zagadnienia w populacji polskiej. Jedne z pierwszych pochodzą z lat 1970–1976 i dotyczą 2810 pacjen-

tów Kliniki Chorób Wewnętrznych w Białymstoku [13], z których 26,6% przebywało z powodu astmy oskrzelowej i innych chorób alergicznych, a 73,4% na skutek innych schorzeń, zwłaszcza układów krążenia i oddechowego. Wśród tych osób reakcje „alergii na leki” występowały w 7,9%. Badanie to nie mogło jednak, ze względu na charakter oddziały i dobór pacjentów, odzwierciedlać rzeczywistego występowania nadwrażliwości na leki w populacji. Inne polskie prace dotyczyły problemu alergii kontaktowej na leki [5].

Czynnikami ryzyka wystąpienia reakcji nadwrażliwości na leki są: wiek, płeć oraz uwarunkowania genetyczne [14–16], a przede wszystkim uwarunkowana przynależność do osobników wolno lub szybko acetylujących [17].

W niniejszej pracy analizowane odczyny polekowe obserwowano z jednakową częstotliwością w grupie dorosłych i dzieci, zatem nie wykazano zależności między wiekiem badanych w przedziałach 3–16 lat i 17–80 lat a występowaniem nadwrażliwości na leki. Należy zwrócić uwagę, że przedział wiekowy badanej populacji mieścił się w granicach 3–80 lat, dlatego nie obejmował dzieci młodszych niż 3-letnie i osób dorosłych star-

szych, mających więcej niż 80 lat. Być może szczegółowa analiza wieku, w którym nadwrażliwość na leki pojawiła się po raz pierwszy u poszczególnych osób mogłaby dostarczyć konkretnych zależności i wskazać węższe grupy wiekowe, w których taka reakcja na leki pojawia się częściej. Niewyjaśnione pozostało pytanie, czy w badanej populacji liczba reakcji nadwrażliwości wśród dzieci była częstsza w okresie pokwitania i następujących zmian hormonalnych w organizmie. W ankietach nie zostało zawarte pytanie, w którym roku życia po raz pierwszy pojawiła się reakcja nadwrażliwości, a jedynie, czy kiedykolwiek się pojawiła, dlatego nie są możliwe szczegółowe określenia zależności. W literaturze spotyka się rozbieżne informacje na temat powiązania wieku z nadwrażliwością na leki. Badania rumuńskie przeprowadzone w 1984 r. wskazały na brak związku między częstością występowania nadwrażliwości na leki a wiekiem. Praca kanadyjskiej grupy badawczej z Nowej Szkocji z 1994 r. natomiast wykazała dodatnią korelację między wiekiem, liczbą stosowanych leków i objawami nadwrażliwości [12].

Stwierdzone w pracy występowanie różnicy między grupą dorosłych i dzieci we współistnieniu chorób alergicznych w rodzinie i u badanego a nadwrażliwością na leki może się wiązać z narastającą liczbą chorób alergicznych w kolejnych pokoleniach, ale również z większą świadomością istnienia takich chorób i lepszą rozpoznawalnością przez lekarzy.

Nadwrażliwość na leki jest zjawiskiem zdecydowanie częściej występującym u kobiet, wiąże się to z odmiennym układem hormonalnym i jego wpływem na metabolizm leków, a także częstszym przyjmowaniem leków, zwłaszcza przeciwbólowych, aspiryny i niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Jest stwierdzana częściej w okresie pokwitania, ciąży i menopauzy. W pracy również potwierdzono częstsze występowanie nadwrażliwości na leki u kobiet. Taką zależność między zachorowalnością a płcią obserwuje się także w badaniach dotyczących astmy oskrzelowej [14]. Podczas dojrzewania i w późniejszym okresie życia astma rozwija się częściej u kobiet niż u mężczyzn; astma aspirynowa również występuje częściej u kobiet [18]. U obu płci częstym czynnikiem wywołującym bądź nasilającym reakcje nadwrażliwości na leki jest stres.

Zgodnie z piśmiennictwem, najczęstszą przyczyną nadwrażliwości na leki w badanej populacji były antybiotyki, a wśród nich penicylina. Nadwrażliwość na penicylinę jest częstsza u osób atopowych i obejmuje wszystkie cztery typy reakcji immunologicznych [4].

Z występowaniem nadwrażliwości na leki wiąże się problem reakcji nadwrażliwości na dodatki bądź zanieczyszczenia żywności, którymi w przy-

padku produktów pochodzenia zwierzęcego mogą być antybiotyki [18]. Literatura donosi o kazuistycznych przypadkach udokumentowanych reakcji nadwrażliwości po spożyciu mięsa lub mleka na zawarte w nich śladowe ilości antybiotyków [19]. Opisywano wystąpienie wstrząsu anafilaktycznego, pokrzywek, świądu i innych reakcji skórnych po spożyciu produktów pochodzenia zwierzęcego, które w rzeczywistości były reakcjami nadwrażliwości na leki. Reakcje takie imitują alergię na pokarmy i mogą być mylnie rozpoznane. Problem ten, ponieważ rzadki, może stać się istotny, jeżeli zapomni się o możliwości jego zaistnienia. Szukając odpowiedzi na przyczyny nieznanego pochodzenia pokrzywek, wysypek czy też wstrząsu anafilaktycznego i nie uwzględniając takiego podłoża, można narazić pacjenta na długotrwałą bezowocną diagnostykę, a nie rozwiązując problemu, narazić go na powtórne wystąpienie reakcji.

Niepożądane reakcje na leki mogą dotyczyć wielu narządów, m.in.: układu naczyniowo-sercowego, oddechowego, wątroby, nerek, o.u.n. oraz mięśni. W pracy najczęstszą postacią nadwrażliwości na leki była jej postać skórna, co jest zgodne z doniesieniami wielu innych badaczy [18, 20, 21]. Najczęściej są to: wykwity rumieniowe, pokrzywka, obrzęk naczyniowo-ruchowy, kontaktowe zapalenie skóry, reakcje fototoksyczne, rumień trwały, rumień wielopostaciowy, rumień guzowaty. Najbardziej charakterystycznymi skórnymi reakcjami dla penicyliny są osutki plamisto-grudkowe, pokrzywki, obrzęk naczynioruchowy. Drugim, według piśmiennictwa, pod względem częstości występowania, a zagrażającym życiu stanem jest wstrząs anafilaktyczny. Odpowiedzi z ankiet niniejszej pracy dotyczące nadwrażliwości na leki potwierdziły, że druga, co do częstości reakcją na leki były objawy uogólnione. Jest to problem szczególnie poważny, ponieważ aż 40% wszystkich reakcji anafilaktycznych zagrażających życiu jest spowodowana przez leki [22].

Podsumowując, na podstawie ankiet ustalono związek między nadwrażliwością na leki a występowaniem niektórych chorób alergicznych (astmy oskrzelowej, alergicznego nieżytu nosa) oraz czynnikami ryzyka, takimi jak płęć i obciążenie alergią w rodzinie. Analizowane odczyny polekowe obserwowano z podobną częstością u dorosłych i dzieci. Niemożliwe było ustalenie, w jakim wieku alergia na leki pojawiła się u ankietowanych po raz pierwszy. Badanie ankietowe nie może zastąpić badań klinicznych, wskazuje jednak na ważkość problemu i konieczność poszerzenia badań oraz szczególnego zwrócenia uwagi na tak istotny problem, jakim są reakcje nadwrażliwości na leki. Częste występowanie reakcji nadwrażliwości na leki stawia przed lekarzem wyzwanie, jak leczyć skutecznie i zarazem bezpiecznie.

Piśmiennictwo

- [1] **Neukomm CB, Yawalkar N, Helbling A, Pichler WJ:** T-cell reactions to drugs in distinct clinical manifestations of drug allergy. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2001, 11, 275–284.
- [2] **Pichler WJ, Yawalkar N:** Allergic reactions to drugs: involvement of T cells. *Thorax* 2000, 55, Suppl. 2, 61–65.
- [3] **Baldo BA, Pham NH:** Drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002, 2, 295–296.
- [4] **Willak-Janc E:** Choroby alergiczne wieku rozwojowego. Red. Boznański A, PZWL, Warszawa 2003, wyd 1.
- [5] **Rudzki E, Grzywa Z, Rebandel P:** Uczulenie kontaktowe na leki podawane ogólnie. *Przegl Dermatol* 1990, 77, 1–5.
- [6] **Balińska W:** Zachorowalność na niektóre schorzenia alergiczne wśród mieszkańców trzech regionów Dolnego Śląska. Praca doktorska: AM, Wrocław 2003.
- [7] **Demoly P, Bousquet J:** Epidemiology of drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001, 1, 305–310.
- [8] **Liebhart J:** Polish multi-centre study of epidemiology of allergic diseases. *Rev Fr Allergol* 1999, 2, 11–12.
- [9] **Demoly P, Bousquet J:** Drug allergy diagnosis work up. *Allergy* 2002, 57, Suppl. 72, 37–40.
- [10] **Pichler WJ:** Predictive drug allergy testing: an alternative view point. *Toxicology* 2001, 2, 31–41.
- [11] **Muranaka M, Okumura H, Takeda K, Koizumi K, Igarashi H:** Population studies on drug hypersensitivities. *Acta Allergol* 1973, 28, 50–61.
- [12] **Hung OR, Bands C, Laney G, Drover D, Stevens S, MacSween M:** Drug allergies in the surgical population. *Can J Anaesth* 1994, 41, 1149–1155.
- [13] **Chyrek-Borowska S, Cenian E, Karna T, Bortkiewicz J, Guszecka M, Moniuszko T:** Alergia na leki w materiale klinicznym w latach 1970–1976. *Pol Tyg Lek* 1979, 34, 2005–2008.
- [14] **Balzano G, Fuschillo S, Bonini S, Melillo G:** Asthma and sex hormones. *Allergy* 2001, 56, 13–20.
- [15] **Hess DA, Rieder MJ:** The role of reactive drug metabolites in immune-mediated adverse drug reactions. *Ann Pharmacother* 1997, 31, 1378–1387.
- [16] **Primeau MN, Adkinson NF:** Recent advances in the diagnosis of drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001, 4, 337–341.
- [17] **Boznański A, Zając J, Hebrowska A, Orzechowska-Juzwenko K, Adamska M:** Fenotyp acetylacji w schorzeniach alergicznych wieku dziecięcego. *Post Med Klin Dośw* 1993, 2, 219–226.
- [18] **Szczeklik A, Niżankowska E, Duplaga M:** Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators. European Network on Aspirin Induced Asthma. *Eur Respir J* 2000, 16, 432–436.
- [19] **Raison-Peyron N, Messaad D, Bousquet J, Demoly P:** Anaphylaxis to beef in penicillin-allergic patient. *Allergy* 2001, 56, 8, 796–797.
- [20] **Dayan AD:** Allergy to antimicrobial residues in food: assessment of the risk to man. *Vet Microbiol* 1993, 35, 213–226.
- [21] **Millikan LE, Feldman M:** Pediatric drug allergy. *Clin Dermatol* 2002, 20, 29–35.
- [22] **Marshall JB:** European Allergy White Paper, UCB Institute, 1997.

Adres do korespondencji:

Wanda Balińska-Miśkiewicz
I Katedra Pediatrii, I Klinika Pediatrii, Alergologii i Kardiologii AM
ul. Hoene-Wrońskiego 13c
50-376 Wrocław
e-mail: wand1@wp.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 7.04.2005 r.
Po recenzji: 24.05.2005 r.
Zaakceptowano do druku: 8.06.2005 r.

Received: 7.04.2005
Revised: 24.05.2005
Accepted: 8.06.2005