

Reakcje idiosynkrazji na leki psychotropowe

*Katarzyna Szajer, Anna Grzywa, Bożena Śpila

Katedra i Klinika Psychiatrii AM w Lublinie, ul. Głuska 1, 20-439 Lublin

*Poradnia Zdrowia Psychicznego "Medicor", ul. Jabłońskiego 2/4, 35-068 Rzeszów

Streszczenie

Treść naszej pracy dotyczy reakcji idiosynkratycznych związanych ze stosowaniem leków psychotropowych. Poniższy przegląd artykułów na temat reakcji idiosynkrazji w przebiegu leczenia specyfikami psychotropowymi, przybliża skalę terapeutycznych problemów podczas psychofarmakoterapii. Idiosynkrazja to termin używany do określenia niezależnych od dawki leku i nieoczekiwanych reakcji niepożądanych. Istnieje wiele zespołów idiosynkrazji polekowej. Określa się je następującymi terminami: Dress Syndrome (w tłum. zespół reakcji polekowej z eozynofilią i objawami systemowymi), HHS (Hypersensitivity Syndrome – zespół nadwrażliwości), DIHS (Drug Induced Hypersensitivity Syndrome – indukowany lekami zespół nadwrażliwości), DIDMOHS (Drug Induced Multiorgan Hypersensitivity Syndrome – indukowany lekami wielonarządowy zespół nadwrażliwości) oraz Drug Induced Pseudolymphoma (indukowany lekami chłoniak rzekomy). Kliniczne ekstremum reakcji idiosynkratycznej, stanowi złośliwy zespół neuroleptyczny (Neuroleptic Malignant Syndrome – NMS). Opisaliśmy patomechanizm reakcji idiosynkrazji (DRESS i NMS), przebieg kliniczny, czynniki ryzyka, leczenie i prewencję.

Słowa kluczowe: DRESS syndrom, złośliwy zespół neuroleptyczny, idiosynkrazja

Abstract

The content of our dissertation relates to idiosyncratic reactions connected with the use of antipsychotic drugs. The below review of articles concerning reaction of idiosyncrasy in the course of treatment with psychotropic drugs brings closer the scale of therapeutic problems during the psycho pharmacotherapy. Idiosyncrasy is an expression used to describe unexpected side effects independent from the drug doses. There are many syndromes of the idiosyncrasy occurring after the drug use. They are described with the following terms: Dress Syndrome (being the syndrome of reaction after drug usage with eosinophilia and systemic symptoms), HHS (Hypersensitivity Syndrome), DIHS (Drug Induced Hypersensitivity Syndrome), DIDMOHS (Drug Induced Multiorgan Hypersensitivity Syndrome) and Drug Induced Pseudolymphoma. The clinical extreme of idiosyncratic reaction is neuroleptic malignant syndrome.

Key words: DRESS syndrome, neuroleptic malignant syndrome, idiosyncrasy

Wstęp

Zdeterminowana genetycznie i osobniczo zmienna reakcja idiosynkrazji na czynniki: fizyczne, chemiczne i mechaniczne stanowi podstawy odczynu idiosynkratycznego (anafilaktoidalnego), występującego np. w odpowiedzi na środki cieniujące w badaniach obrazowych. Podobne reakcje mogą wystąpić po lekach. Najczęstszą kliniczną postacią idiosynkrazji jest reakcja skórna (pokrzywka, świąd skóry). Niemniej jednak w przebiegu idiosynkrazji może dojść do: skurczu oskrzeli, obrzęku krtani lub wstrząsu anafilaktoidalnego. Stan zwiększonej odczynowości na lek stanowi konsekwencję zaburzonych przemian biochemicznych leku w ustroju. Idiosynkratyczna reakcja na lek spowodowana jest enzymopatią, zdeterminowaną genetycznie lub nabytą. Reakcja idiosynkratyczna określana jest mianem reakcji pseudoanafilaktycznej. Przykłady reakcji idiosynkrazji stanowią: reakcja anafilaktoidalna po podaniu kontrastu, hipotonia i skurcz oskrzeli po iniekcji tubokaryny, astma aspirynowa. Nie wszystkie polekowe przypadki idiosynkrazji związane są z dawką

leku. Niezależne od dawki leku przypadki idiosynkrazji są nieprzewidywalne i charakteryzuje je cięższy przebieg kliniczny. Reakcje idiosynkratyczne dotyczą 10-20% pacjentów hospitalizowanych, 10-20% z nich przebiega gwałtownie i stanowi o ciężkości stanu pacjentów. 3-7% hospitalizacji spowodowanych jest niepożądaną reakcją na leki. Nie wszystkie przypadki idiosynkrazji mają przyczynę identyfikowalną farmakogenetycznie. Występowanie i ciężkość przebiegu reakcji polekowych charakteryzują następujące czynniki osobnicze: wiek, płeć, rasa, współwystępujące choroby, czynniki genetyczne i geograficzne. Czynniki lekowe kształtujące przebieg reakcji polekowych to: rodzaj leku, droga podawania, czas leczenia, dawkowanie, biodostępność. Stwierdzono szczególnie ciężki przebieg reakcji polekowych u osób starszych. Proponowany patomechanizm idiosynkrazji polekowej stanowi immunologiczną odpowiedź typu B, w przebiegu której obraz kliniczny jest odmienny od farmakologicznego działania leku. W odróżnieniu od reakcji typu B, w trakcie reakcji typu A efekt toksyczny jest konsekwencją wielokrotnionego działania leku. Leki bardzo

często mają zbyt małą cząsteczkę, nie mogącą związać przeciwciała, ale połączone z białkami osocza są już wystarczająco immunogenne, aby stanowić o toksycznej reakcji pośredniczącej w reakcji immunologicznej [1,2].

W zależności od ciężkości przebiegu klinicznego reakcji niepożądanych, wyróżniamy: łagodne, pośrednie, ciężkie i letalne reakcje z nadwrażliwości. Reakcje o średnio ciężkim przebiegu wymagają modyfikacji dawkowania, zmiany leków, specyficznego leczenia. Reakcje o ciężkim przebiegu, potencjalnie zagrażające życiu, są przyczyną dyskontynuacji dotychczasowego leczenia i podjęcia specyficznej terapii. Reakcje letalne

w sposób pośredni lub bezpośredni stają się przyczyną śmierci. Symptomatologia reakcji niepożądaną może manifestować się w odpowiedzi na pierwszą dawkę leku albo w trakcie przewlekłego leczenia. Symptomatologię idiosynkratycznej reakcji nadwrażliwości trudno przewidzieć. Reakcje nadwrażliwości na leki składają się na objawy zespołu nadreaktywności idiosynkratycznej w odpowiedzi na poszczególne leki psychotropowe albo grupy leków. Poniższa tabela 1 przedstawia poszczególne syndromy symptomatologiczne w zależności od grupy leków [2,3,4,5,6,7,8,9].

Tabela 1 Rodzaje nadwrażliwości w zależności od grupy leków

Grupa leków – przedstawiciel	Rodzaje reakcji nadwrażliwości na lek
TLPD - amitryptylina	Gorączka, hipotonia, tachykardia zatokowa, pokrzywka, wysypka skórna z erytrodemią, rumień wielopostaciowy, nadmierna pigmentacja, odczynowe zapalenie stawów, limfadenopatia, eozynofilia, atypowa limfocytoza, artralgia, zapalenie wątroby
Leki przeciwdrgawkowe – amitryptylina, fenytoina, kwas walproinowy	Złuszczające zapalenie skóry, atypowa limfadenopatia, zapalenie wątroby, śródmiąższowe zapalenie nerek, anomalie hematologiczne (eozynofilia, atypowa limfocytoza)
Kwetiapina	Gorączka, hipotonia, tachykardia, wzrost stężenia kinazy keratynowej, fosfatazy alkalicznej, leukocytoza, objawy NMS (złośliwy zespół neuroleptyczny)
Klozapina	Objawy agranulocytozy: gorączka, dreszcze, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie gardła, opóźnione gojenie skaleczeń. Inne objawy: jw. w tabeli dotyczącej kwetiapiny

Idiosynkrazja to termin używany do określenia niezależnych od dawki leku i nieoczekiwanych reakcji niepożądanych. Idiosynkrazję zdefiniować można jako genetycznie zdeterminowaną anormalną odpowiedź na lek. Należy zwrócić uwagę na fakt, że nie wszystkie reakcje idiosynkratyczne mają farmakogenetyczną przyczynę. Istnieje wiele zespołów idiosynkrazji polekowej. Określa się je następującymi nazwami: Dress Syndrome (w tłum. zespół reakcji polekowej z eozynofilią i objawami systemowymi), HHS (Hypersensitivity Syndrom – zespół nadwrażliwości), DIHS (Drug Induced Hypersensitivity Syndrom – indukowany lekami zespół nadwrażliwości), DIDMOHS (Drug Induced Mul-

tiorgan Hypersensitivity Syndrom - indukowany lekami wielonarządowy zespół nadwrażliwości) oraz Drug Induced Pseudolymphoma. W każdym klinicznym przypadku zespołu idiosynkrazji polekowej istnieje zagrożenie życia. 10-30% przypadków dotkniętych tym zespołem kończy się zejściem śmiertelnym [3]. Objawy idiosynkrazji polekowej w postaci zespołu DRESS rozwijają się zwykle w ciągu kilku tygodni terapii. Poniższa tabela 2 przedstawia kryteria RegiSCAR diagnozowania zespołu DRESS oraz japońskie kryteria rozpoznania zespołu DIHS [3,6].

Tabela 2 Kryteria RegiSCAR diagnozowania zespołu DRESS oraz japońskie kryteria rozpoznania zespołu DIHS

Kryteria RegiSCAR Dla postawienia diagnozy 3 z 4	Japońskie kryteria DIHS Dla postawienia diagnozy 7 z 9
Hospitalizacja	Plamkowo – grudkowa wysypka pojawiająca się po ok. 3 tyg. farmakoterapii
Spodziewana reakcja polekowa	Przedłużające się symptomy skórne do 2 tyg. po odstawieniu leku
Wysypka	Gorączka >38 C
Gorączka >38C	ALT>100U/l lub objawy świadczące o zajęciu innego niż

	wątroba narządu
Lymfadenopatia	Anomalie leukocytów w rozmazie
Dotknięty co najmniej 1 organ	Leukocytoza >11 tys./l
Anomalie morfologii krwi w rozmazie: limfopenia lub limfocytoza, eozynofilia, trombocytopenia	Atypowa limfocytoza
	Lymfadenopatia
	Reaktywacja ludzkiego typu wirusa opryszczki 6

Hiszpańscy specjaliści, reasumując, podają następujące kryteria diagnostyczne DRESS w formie tabeli-

rycznej [3]. Cztery kryteria z poniższej tabeli 3 odpowiadają 5 kryteriom REGIsca.

Tabela 3 Hiszpańskie kryteria REGIsca

Wysypka polekowa
Zmiany hematologiczne: eozynofilia >1500/mm, obecność atypowych limfocytów
Zmiany systemowe: adenopatia (pow. 2 cm średnicy), zapalenie wątroby (wzrost transaminaz do 2-krotnych wartości prawidłowych), śródmiąższowe zapalenie nerek, śródmiąższowe zapalenie płuc, zapalenie osierdzia
Gorączka (39-40C)

Zespół DRESS może zajmować różne narządy wewnętrzne i układy. Obserwacja 60 – osobowej kohorty tajwańskich pacjentów, pozwoliła na procentowe osza-

cowanie symptomatologii narządowej, co przedstawia poniższa tabela 4 [3].

Tabela 4 Procent pacjentów z uszkodzeniami narządów w przebiegu DRESS

Organ/układ dotknięty zmianami	Procent pacjentów
Wątroba	80%
Nerki	40%
Płuca	33%
Układ krążenia	15%
Trzustka	5%

Narządem najczęściej dotkniętym ostrą niewydolnością w przebiegu zespołu DRESS jest wątroba. Szczególnie dramatyczną postacią uszkodzenia miąższu wątroby jest reakcja idiosynkratyczna, prowadząca do martwicy i apoptozy hepatocytów. Objawy stanu zapalnego wątroby, wynikające z ekspozycji na lek, występują w przeciągu kilku dni, a nawet tygodni, po pierwszej ekspozycji ustroju na działanie preparatu [10].

Ostrą niewydolność wątroby w przebiegu DRESS zaindukować może: fenytoina, karbamazepina, kwas walproinowy [7,8,9,10,11].

Aplazja szpiku kostnego może wystąpić jako idiosynkrazja na lek, często nagle, po kilku tygodniach terapii danym lekiem lub lekami i jest zwykle nieod-

wracalna. Ten rodzaj anemii aplastycznej może pojawić się jako konsekwencja działania klozapiny [12].

Anemia aplastyczna związana z interferonem alfa 2a, może wystąpić w przebiegu leczenia zapalenie wątroby typu C [11].

Cechą charakterystyczną w przebiegu zespołu DRESS są zmiany hematologiczne. Odsetek anomalii morfologicznych krwinek w przebiegu zespołu DRESS przedstawia tabela 5 [3].

Tabela 5 Odsetek anomalii morfologicznych krwinek w przebiegu zespołu DRESS

Anomalia	Odsetek pacjentów dotkniętych anomalią
Atypowe limfocyty	63%
Eozynofilia	52%
Limfocytopenia	45%
Trombocytopenia	25%
Limfocytoza	25%

Spektrum skórnych zespołów idiosynkrazji polekowej jest szerokie i obejmuje: zespół DRESS, zespół Stevensa – Johnsona, zespół Lyella oraz toksyczną nekrolizę epidermalną. Ciężkie skórne reakcje idiosynkrazji dotyczą 9-13% ogółu pacjentów. W leczeniu reakcji idiosynkrazji stosuje się kortykosteroidy (dawka rekomendowana to 0,5 – 1mg/kg m.c.), cyklofosfamid, plazmaferezę i dożylną immunoglobulinę [7,14].

Lista leków indukująca zespół DRESS jest długa, należą do niej: leki przeciwdrgawkowe, antybiotyki betalaktamowe, allopurinol, NLPZ, sulfonamidy, dapson i modafinil [13,14,15].

Kliniczne ekstremum reakcji idiosynkratycznej, stanowi złośliwy zespół neuroleptyczny (neuroleptic malignant syndrome), który wiąże się z leczeniem silnymi neuroleptykami albo farmakoterapią skojarzoną silnym neuroleptykiem i stabilizatorem nastroju (litem lub karbamazepiną), płcią męską, młodym wiekiem, fazami maniakalnymi w przebiegu zaburzeń schizofrenicznych, pacjentami z zaburzeniami elektrolitowymi (odwodnienie), chorymi z uszkodzeniem OUN i chorobami somatycznymi. Złośliwy zespół neuroleptyczny dotyczy 0,5-1% pacjentów, nie leczony kończy się śmiertelnie w 5-20% przypadków. Neurobiologia wskazuje na zablokowanie aktywności dopaminergicznej w prążkowiu i podwzgórzu. Obraz kliniczny przypomina ostrą śmiertelną katatonię. Symptomatologia obejmuje: akinezę, sztywność, hipertermię oraz zaburzenia ze strony układu autonomicznego (podwyższenie ciśnienia krwi, tachykardię). Pacjenci dotknięci są zaburzeniami świadomości, od przemyślenia do śpiączki włącznie. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się: leukocytozę (15 do 30 tys./l), podwyższone stężenie kinazy fosfokreatyninowej we krwi (powyżej 400jml/l) i aminotransferaz, mioglobinurię, spłaszczenie rytmu w zapisie EEG. Najczęściej pojawia się po kilku tygodniach leczenia, ale może również dotyczyć pacjentów leczonych kilka lat. Symptomatologia narasta w ciągu 1-3 dni i utrzymuje się do 5-10 dni, a o kilka dni dłużej w przypadku pacjentów leczonych preparatami depot. Wystąpienie zespołu wymaga natychmiastowego odstawienia leczenia neuroleptykami, monitorowania układu krążenia, temperatury ciała, elektrolitów. W sytuacji konieczności klinicznej (u pacjentów pobudzonych) stosuje się elektrowstrząsy. W leczeniu objawowym stosuje się leki dopaminergiczne: bromokryptynę (Parlodel 6-80mg/dobę), amantadynę (Viregyt 200-400mg/dobę), lewodopę (do 300mg/dobę), pergolid (Permax do 1-3 mg/dobę), leki obniżające napięcie mięśni: dantrolen (Dantrium do 200mg/dobę), pankuronium lub benzodiazepiny: diazepam (Relanium do 100mg/dobę), lorazepam (Lorafen do 6 mg/dobę), klonazepam (Rivotril do 1,5mg/dobę). Po ustąpieniu objawów złośliwego zespołu neuroleptycznego, w sytuacji koniecznej, po kilku tygodniach włącza się psychofarmakoterapię z zastosowaniem klopazyny lub słabych neuroleptyków

II generacji, w minimalnej skutecznej dawce dobowej. NMS należy różnicować z: zapaleniem mózgu, toksyczną encefalopatią, stanem padaczkowym, udarem cieplnym i złośliwą hipertermią. Zatrucie kokainą i amfetaminą może prezentować objawy podobne do NMS. Symptomatologia, która pozwala rozróżnić NMS od zespołu serotoninowego to: drżenie mięśniowe, bradykineza oraz podwyższony poziom fosfokinazy kreatyninowej i leukocytoza [16,17].

Reakcje idiosynkrazji stanowią ciężkie powikłanie leczenia z zastosowaniem leków psychotropowych. Spektrum kliniczne reakcji idiosynkrazji jest szerokie i obejmuje zarówno łagodne jak i ciężkie reakcje skórne oraz stany zagrożenia życia z symptomatologią wielonarządową i hematologiczną. Narzuca to szczególną uwagę w odniesieniu do stosowania i dawkowania leków psychotropowych, zwłaszcza u pacjentów dotkniętych alergią oraz zespołami idiosynkratycznymi w wywiadzie klinicznym.

Piśmiennictwo

1. Deng X., Luyendyk J.P., Ganey P.E., Roth R.A. Inflammatory Stress and Idiosyncratic Hepatotoxicity. Hints from Animal Models. *Pharmacol. Rev.* 2009. Vol 61; No:3: 262-282.
2. The Merck Manual for Health Care Professionals. Adverse drug reaction. Last full review/revision August 2007 by Joan Tarloff.
3. Dra. Liliana Cuellar, Dr Ariel Sehtman, Dra Juliana M del Sel, Prof. dr. Miguel Allevato, Prof. dr. Hugo Cabrera. Síndrome DRESS desencadenado por psicofarmacos. *Act. Terap. Dermatol.* 2007; 30: 304-309.
4. Haralampos J. Milionis, Antigone Skopelitou, Moses S. Elisaf. Hypersensitivity syndrome caused by amitriptyline administration. *Postgraduate Medicine Journal*, 2000 October; 76; 361-363.
5. Cacoub P., Musette P., Descamps V., Meyer O., Speirs C., Frinzi L. Roujeau J.C. The DRESS syndrome – a literature review. *Am. J. Med.* 2011 July; 124 (7): 588-97
6. Perucca E., Meador KJ. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Acta Neurol. Scand.* 2005; 112 (Suppl. 181): 30-35.
7. Prais D., Straussberg R., Amir J., Nussinovitch M., Harel L. Treatment of Anticonvulsant Hypersensitivity Syndrome With Intravenous Immunoglobulins and Corticosteroids. *Journal of Child Neurology*. Vol. 21, No. 5 May 2006.
8. Syn W.K., Naisbitt D.J., Holt A.P., Pirmohamed M., Mutimer D.J. Carbamazepine – induced acute liver failure as part of the DRESS syndrome. *Int. J. Clin. Pract.* 2005 Nov; 59 (11):1371.
9. Van Zoelen M.A., de Graaf M., von Dijk MR., Bogte A., van Erpecum KJ., Rockmann H., Maarschalk, Ellerbrock LJ., Neth J. Valproic acid – induced DRESS syndrome with acute liver failure. *Neth. J. Med.* 2012 April; 70 (3): 155.
10. Grzymisławski Marian. *Nowiny Lekarskie* 2004, 73, 1, 46-49. Hepatotoksyczność leków.
11. Savvas Joannou, Gregorios Hatzis, Joanna Vlahadami, Michael Voulgarelis. Aplastic anaemia associated with

- interferon alpha 2 a in a patient with chronic Hepatitis C virus infection: a case report. *Journal of Medical Case Report* 2010 Aug, 12,4: 268.
12. Fadeyibi I.O., Ademiluyi S.A., Ajose F.O., Jewo P.I., Akinto O.I. Severe idiosyncratic drug reactions with epidermal necrolysis: A 5 – year study. *Indian J. Plast. Surg.* 2011 . Sep-Dec; 44 (3): 467-473.
 13. Deka NM., Dass R., Hoque R. Phenytoin induced DRESS Syndrome. *Indian. J. Pediatr.* 2012 April 29.
 14. Woo K., Gwang-Seong Ch., Chang-Ho Y., Deok-In K. Drug Hypersensitivity to Previously Tolerated Phenytoin by Carbamazepine – induced DRESS Syndrome. *Cheol. J. Korean Med. Sci.* 2006; 21: 768-72.
 15. Krauss G. Current Understanding of Delayed Anticonvulsant Hypersensitivity Reactions. *Epilepsy Currents* 2006; 6 (2): 33-37.
 16. Dr Tony TS Lai, Dr. SM LAM. Quetiapine Induced Neuroleptic Malignant Syndrome. *Medical Bulletin, The Hong – Kong Medical Diary*; 16-18 .
 17. Rzewuska M. Leczenie zaburzeń psychicznych. Wydawnictwo Lekarskie PZWL. Warszawa 2003. Leki przeciwpsychotyczne (neuroleptyki): 187-188.

Correspondence address

Dr n. med. Katarzyna Szajer
ul. Pułaskiego 9/15335-011 Rzeszów
mobile: +48 609806500, e-mail: panakeja77@wp.pl