

**OPIS PRZYPADKU/CASE REPORT**

# Reakcja nadwrażliwości po zastosowaniu Procto-Glyvenolu

## Hypersensitivity reaction after Procto-Glyvenol application

Ewelina Kasprzyk-Wieczorkowska, Edyta Jura-Szołtys, Olga Branicka, Radosław Gawlik

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Alergologii i Immunologii Klinicznej, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice, Polska

### STRESZCZENIE

Leczenie choroby hemoroidalnej bardzo często polega na miejscowym stosowaniu środków w postaci czopków lub kremów. Preparaty te są szeroko rozpowszechnione i często dostępne bez recepty. Większość środków zawiera kilka składników aktywnych, w tym środki przeciwbólowe, wazoprotekcyjne lub znieczulenia miejscowego. W niektórych przypadkach stosuje się leczenie łączone. Nadwrażliwość na leki jest najlepiej poznana i opisana dla reakcji natychmiastowych, występujących głównie po zastosowaniu antybiotyków, niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub środków znieczulenia miejscowego. W niniejszym artykule podkreśla się istotność substancji wywołujących rzadko reakcje nadwrażliwości. Przypadek pacjentki uczulonej na Procto-Glyvenol, lek zawierający w swoim składzie tribenozyd i lignokainę, podkreśla wykorzystanie naskórkowych testów płatkowych jako istotnego badania w reakcjach na środki do stosowania miejscowego oraz w reakcjach opóźnionych. Reakcje nadwrażliwości na tribenozyd są bardzo mało znane i rzadko opisywane.

### SŁOWA KLUCZOWE

nadwrażliwość na leki, tribenozyd, reakcja nadwrażliwości, testy płatkowe.

### ABSTRACT

Treatment of haemorrhoidal disease is very often based on the local application of suppositories or creams. These preparations are widespread and often available over the counter. Most of the measures it contains several active ingredients, including painkillers, vasoprotectors or local anesthetics. In some cases, combined treatment is used. Drug hypersensitivity reaction is best understood and described for immediate reactions occurring mainly after the use of antibiotics, non-steroidal anti-inflammatory drugs or local anesthetics. This article highlights the importance of substances with rare describe hypersensitivity reactions. A case of patient with hypersensitivity to Procto-Glyvenol, a drug contain tribenoside and lignocaine. In the diagnostic process emphasizes the use of epidermal patch testing as an essential test in response to topical agents and in reactions delayed. Drug hypersensitivity reactions to tribenoside are very little known and rarely reported.

### KEY WORDS

drug hypersensitivity reaction, tribenoside, hypersensitivity reaction, patch tests.

**ADRES DO KORESPONDENCJI**

Olga Branicka, Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Alergologii i Immunologii Klinicznej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, tel.: +48 509 479 061, e-mail: o.branicka@gmail.com

**WSTĘP**

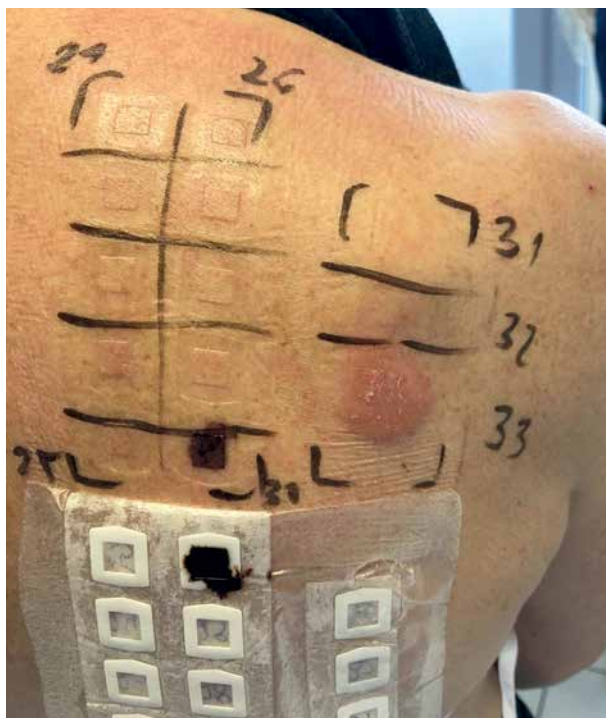
Tribenozyd jest od dawna i powszechnie stosowanym lekiem, uważanym za bardzo bezpieczny. Tribenozyd jest syntetycznie otrzymywanym analogiem glukofuranozydu. Jest związkami organicznym o działaniu przeciwzapalnym, przeciwochrząstwowym, przeciwbólowym oraz przeciwświądowym. Lek zmniejsza przepuszczalność naczyń krwionośnych, zwiększa napięcie ścian naczyń i dodatkowo poprawia ich elastyczność, odgrywa rolę stabilizatora naczyń włókninowych. Jest szeroko stosowanym preparatem w leczeniu żyłaków odbytu zarówno zewnętrznych, jak i wewnętrznych oraz żyłaków i owrzodzeń kończyn dolnych. Tribenozyd jest dostępny do stosowania zewnętrznego w postaci kremów, żeli i czopków. Lek stymuluje produkcję lamininy  $\alpha 5$  i odkładanie lamininy 332. Proces ten jest istotny w naprawie błony podstawnej podczas gojenia się ran. W Polsce tribenozyd jest dostępny w połączeniu z innymi substancjami – lidokainą oraz diklofenakiem, w świecie stosowany też w postaci doustnych kapsułek. Ogólnoustrojowa biodostępność tribenozydu po podaniu w postaci czopka wynosi tylko 30% biodostępności osiąganą po podaniu doustnym lub dożylnym. Maksymalne stężenie w osoczu wynoszące 1  $\mu\text{g/ml}$  (tribenozyd i metabolity) było oznaczane w czasie 2 godzin od doodbytniczego podania 1 czopka (400 mg tribenozydu). Objawy niepożądane po stosowaniu tribenozydu występują dość rzadko. W badaniach nad preparatami stosowanymi miejscowo zawierającymi tribenozyd bardzo rzadko obserwowano ( $< 1/10\ 000$ ) ogólnoustrojowe reakcje anafilaktyczne, skurcz oskrzeli, obrzęk naczynioruchowy i obrzęk twarzy. Rzadkie były także działania niepożądane, takie jak pokrzywka, świąd i zaczerwienie skóry.

W klasyfikacji klinicznej wyróżnia się reakcje nadwrażliwości na leki natychmiastowe i opóźnione. Natychmiastowe reakcje nadwrażliwości na leki są najczęściej zależne od przeciwciał klasy IgE i występują w ciągu 1–6 godzin po podaniu leku. Do najczęstszych objawów należą: pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, nieżyt nosa, skurcz oskrzeli lub wstrząs anafilaktyczny. Opóźnione reakcje nadwrażliwości na leki są zależne między innymi od limfocytów T i występują w dowolnym czasie, później niż 1 godzinę po podaniu leku. Typowe objawy obejmują wykwity plamisto-grudkowe i opóźnioną pokrzywkę [1]. W piśmiennictwie dotychczas były opisane tylko pojedyncze przypadki działań niepożądanych po zażyciu tribenozydu. Występowały one w postaci objawów żołądkowo-jelitowych oraz reakcji nadwrażliwości [2].

**OPIS PRZYPADKU**

Kobieta 50-letnia z rozpoznaną chorobą wrzodową żołądka i zespołem jelita drażliwego została przyjęta na Oddział Alergologii i Immunologii Klinicznej w celu diagnostyki skórnych reakcji nadwrażliwości na leki znieczulenia miejscowego. W wywiadzie stwierdzono zmiany w postaci pokrzywki oraz świąd po aplikacji czopka zawierającego w składzie tribenozyd i lignokainę, zastosowanego z powodu guzków krwotocznych odbytu. Pierwszy raz lek pacjentka zastosowała 20 lat temu. Godzinę po zaaplikowaniu czopka wystąpiły zaczerwienie, obrzęk i świąd okolicy odbytu. Rok temu przed aplikacją czopka doodbytniczo pacjentka przeprowadziła „autorską” próbę skórną (potarła nadgarstek czopkiem). Nie obserwowała reakcji nadwrażliwości, dlatego zaaplikowała czopki doodbytniczo. Po godzinie wystąpiły uogólniony świąd skóry, zaczerwienie i obrzęk okolicy odbytu. Następnego dnia obserwowała pokrzywkę i zaczerwienie miejsca na nadgarstku, a do objawów skórnych dołączyły duszność i osłabienie. Pacjentka udała się do lekarza rodzinnego, gdzie otrzymała leki przeciwhistaminowe oraz Dexaven 8 mg domięśniowo. Po około 30 minutach dolegliwości ogólne ustąpiły, natomiast zmiany skórne utrzymywały się jeszcze przez 3–4 tygodnie z towarzyszącym świądem oraz stopniowym ograniczaniem się zmian.

W trakcie hospitalizacji pobrano krew i wykonano badania laboratoryjne. W rozmazie krwi obwodowej stwierdzono limfocytozę (13,9%), neutrofilie (78,6%), eozynofilię (0,2%) oraz podwyższone miano przeciwciał ANA (1 : 320). Wykonano szeroki panel badań immunologicznych – z odchyłen od normy stwierdzono jedynie podwyższone stężenie immunoglobuliny A (447 mg/dl). Pozostałe wyniki badań mieściły się w granicach normy. Przeprowadzono testy punktowe, śródskórne i podskórne z roztworami lignokainy, bupiwakainy i mepiwakainy – nie odnotowano cech nadwrażliwości wczesnej i opóźnionej. Zdecydowano o wykonaniu dalszych badań z drugim składnikiem leku tribenozydem. W naskórkowych testach płatkowych stwierdzono silnie dodatni odczyn na Procto-Glyvenol i Venogel (oba preparaty zawierają tribenozyd). Po 48 godzinach obserwowano rumień i grudki, a po 72 godzinach – rumień, grudki, pęcherzyki i obrzęk (ryc. 1, 2). Dodatni wynik testu płatkowego potwierdził opóźnioną nadwrażliwość na tribenozyd, co odpowiadało zgłaszanym wcześniej objawom, które ustępowały stopniowo przez kilka dni. W celu wykluczenia nadwrażliwości na



**RYCINA 1.** Procto-Glyvenol po 72 godzinach



**RYCINA 2.** Venogel po 72 godzinach

pozostałe składniki preparatów wykonano również testy z diklofenakiem w postaci miejscowej, a następnie prowokację doustną – nie stwierdzono cech nadwrażliwości.

## DYSKUSJA

Tribenozyd charakteryzuje się wysokim powinowactwem do ścian naczyń i szerokim spektrum działania farmakologicznego, m.in. wenotoniczne, przeciwobrzękowe, promujące fibrylizację, przeciwbólowe, przeciwzapalne (hamujące wydzielanie histaminy i prostaglandyn), przeciwalergiczne, stabilizujące błony oraz działanie bakteriobójcze [3]. Jest to mała cząsteczka o masie 478,6 Da. Jako hapten nie jest rozpoznawany przez układ immunologiczny i nie jest w stanie wywołać samodzielnie reakcji nadwrażliwości. Cząsteczka leku musi się związać z białkiem endogennym, tworząc kompleks haptenośnik, który następnie podlega obróbce i prezentacji. Tribenozyd jest lekiem szeroko stosowanym w leczeniu guzków krwawniczych odbytu. W Polsce zarejestrowany jest tylko w postaci miejscowej. Występuje w trzech preparatach: Procto-Glyvenolu i Procto-Hemolanie w połączeniu z lignokainą oraz Venozelu w połączeniu z diklofenakiem. Około 10% pacjentów leczonych tribenozydem może zgłaszać objawy skórne po zaaplikowaniu leku. Ponieważ jest często stosowany w połączeniu z lignokainą podejrzenie nadwrażliwości pada najczęściej na lek znieczulenia miejscowego.

Reakcje nadwrażliwości zwykle objawiają się obrzękiem naczynioruchowym, pokrzywką lub wysypką grudkowo-plamistą. Po miejscowej aplikacji w postaci maści tribenozyd może wywołać alergiczne kontaktowe zapalenie skóry, które objawia się obrzękiem, zaczerwienieniem, pojawieniem się pęcherzy oraz świądu w leczonym miejscu [4]. W badaniu Zgařarová i wsp. opisano przypadek 22 pacjentów, którzy stosowali tribenozyd w postaci doustnej (Glyvenol 400 mg). Początek wykwitów występował zwykle po 7–12 dniach (zakres 6–30 dni) i zaliczano je do reakcji natychmiastowych, natomiast uogólnione wykwity plamiste, grudkowe lub wielopostaciowe o ciemnoczerwonym lub purpurowym zabarwieniu, utrzymujące się długo lub ustępujące w ciągu 1–2 tygodni po odstawieniu leku uznawano za odpowiadające opóźnionemu typowi reakcji nadwrażliwości. W przeprowadzonych naskórnych testach płatkowych u pacjenta 8. zaobserwowano dodatni odczyn na tribenozyd, potwierdzający nadwrażliwość opóźnioną, co stwierdzono również u naszej pacjentki. Wyniki diagnostyki pogłębiono i rozpoznano, że determinantą antygenową w nadwrażliwości polekowej na tribenozyd może być kwas benzoesowy, a możliwą reakcją patogenetyczną – reaktywność haptenu [5]. U przedstawionej pacjentki w celu potwierdzenia substancji wykonano testy skórne z lignokainą oraz doustną prowokację z diklofenakiem, nie stwierdzając cech nadwrażliwości. Zarówno natychmiastowa, jak i opóźniona reakcja immunologiczna od-

powiadały za występujące u chorej objawy nadwrażliwości na tribenozyd. W piśmiennictwie znaleźliśmy jedynie trzy publikacje opisujące wystąpienie zmian skórnych po zastosowaniu tribenozydu [2, 4, 5]. Przed kilkunastu laty wystąpienie obrzęku naczynioruchowego, pokrzywki oraz różnych zmian skórnych barwy purpurowej opisano w 3. do 11. dnia doustnego podawania tribenozydu [6]. Zaprezentowany przez nas przypadek pozwala spojrzeć na ten powszechnie stosowany lek w aspekcie kolejnego alergenu, który może odpowiadać za występujące objawy nadwrażliwości.

Podsumowując – reakcje nadwrażliwości na tribenozyd są rzadko spotykane, najczęściej w postaci skórnych reakcji nadwrażliwości typu opóźnionego.

## KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

## PIŚMIENICTWO

1. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy* 2014; 69: 420-37.
2. Endo H, Kawada A, Yudate T, et al. Drug eruption due to tribenoside. *Contact Dermatitis* 1999; 41: 223.
3. Jaques R. The pharmacological activity of tribenoside. *Pharmacology* 1977; 15: 445-60.
4. Inoue A, Tamagawa-Mineoka R, Katoh N, et al. Allergic contact dermatitis caused by tribenoside. *Contact Dermatitis* 2009; 60: 349-50.
5. Zgařarová S, Jedličková H, Chovancová Z, et al. Pathophysiological characterization of drug hypersensitivity to tribenoside. *Cent Eur J Med* 2014; 9: 159-68.
6. Spáčil J. Pharmacotherapy of peripheral vascular diseases. In: *Pharmacotherapy of Internal Diseases*. 3<sup>rd</sup> ed. Marek J (ed.), Grada, Praha 2005; 63-85.