

Alergia la excipienți medicamentoși

Allergy to drug excipients

Corina Ureche¹, Mihaela Dănilă²

1. UMF Târgu-Mureș, Clinica Medicală 2; 2. IUBCVT Târgu-Mureș

Autor corespondent: Mihaela Danila
E-mail: mihaeladanila_md@yahoo.com

ABSTRACT

Lactose (C₁₂H₂₂O₁₁) is a disaccharide composed of one molecule of galactose and one glucose. In the pharmaceutical industry, lactose is used to aid in tablet formation because it has excellent compressibility properties. It is also used to form a diluent powder for dry powder inhalations. Lactose may be present as anhydrous lactose, lactose monohydrate or spray-dried lactose. High-quality pharmaceutical lactose contains traces of milk protein (0.012-0.029% impurities, including cow's milk). These amounts may cause allergic reactions in people suffering from milk allergy if ingested or inhaled. We present the case of a 60-year-old patient who, since February 2017 reports the occurrence of chronic urticaria accompanied by sporadic palpebral angioedema and lips. The patient presents cardiovascular comorbidities (arterial hypertension under treatment), diabetes mellitus with ADO, chronic gastritis, hyperuricemia. As a result of the investigations carried out, a hypersensitivity to cow's milk proteins was identified despite the regimen of avoiding this type of diet, the patient continued to present the symptoms aforementioned. The conjugated and correctly administered antihypertensive treatment of the patient was altered without results, and afterwards it was attempted to administer all concomitant medication with preparations that did not contain lactose as an excipient. Clinical evolution was favorable, with remission of skin eruptions, with isolated recurrence (2 episodes/3 months) of unilateral palpebral edema. With this clinical case, we want to draw the attention to the importance of allergies/intolerances to drug excipients.

Keywords: lactose, excipients, drugs

REZUMAT

Lactoza (C₁₂H₂₂O₁₁) este o dizaharidă compusă dintr-o moleculă de galactoză și una de glucoză. În industria farmaceutică, lactoza este utilizată pentru a ajuta la formarea tabletelor, deoarece are proprietăți excelente de compresibilitate. Este utilizată și pentru a forma o pulbere de diluant pentru inhalări cu pulbere uscată. Lactoza poate fi prezentă ca lactoză anhidră, lactoză monohidrat sau lactoză uscată prin pulverizare. Lactoza farmaceutică de calitate conține urme de proteine din lapte (0,012-0,029% impurități, inclusiv lapte de vacă). Aceste cantități pot determina reacții alergice la persoanele care suferă de alergii la lapte, dacă sunt ingerate sau inhalate. Prezentăm cazul unei paciente de 60 de ani care, din luna februarie a.c., relatează apariția unei urticarii cu evoluție cronică, însoțită sporadic de angioedem palpebral și al buzelor. Pacienta prezintă comorbidități cardiovasculare (hipertensiune arterială aflată sub tratament), diabet zaharat cu ADO, gastrită cronică, hiperuricemie. În urma investigațiilor efectuate s-a identificat o hipersensibilizare la proteinele din laptele de vacă; în ciuda regimului de evitare a acestui tip de alimentație, pacienta a continuat să prezinte simptomele menționate. Tratamentul antihipertensiv continuu și corect administrat al pacientei a fost modificat, fără rezultate, iar ulterior s-a încercat administrarea întregii medicații concomitent cu preparate care nu conțineau lactoza ca excipient. Cu acest caz clinic dorim să atragem atenția asupra importanței alergiilor/intoleranțelor la excipienții din medicamente.

Cuvinte-cheie: lactoză, excipient, alergii

Introducere

Lactoza este un carbohidrat simplu, care se găsește numai în laptele mamiferelor. Din acest motiv se mai numește și „zahăr din lapte”. Toată lactoza comercială este obținută din laptele de vacă, ca produs secundar al industriei lactate. Din punct de vedere chimic, lactoza este o dizaharidă a zaharurilor simple D-galactoză și D-glucoză. Cu alte cuvinte, molecula de lactoză cuprinde o moleculă de D-galactoză legată chimic la o moleculă de D-glucoză. Lactoza există în două forme izomere, cunoscute sub numele de alfa și beta (desemnate α-lactoză și β-lactoză). Formula empirică și greutatea moleculară ale lactozei sunt C₁₂H₂₂O₁₁ · H₂O; 360,31 (monohidrat). Lactoza este utilizată pe scară largă ca agent de umplere sau diluant în tablete, capsule și, într-o măsură mai limitată, în produsele liofilizate și în formulele de hrană pentru sugari. În mod obișnuit, în prepararea tabletelor prin metoda granulării umede sau când se macerează în timpul procesului de prelucrare se utilizează clase fine de lactoză, deoarece mărimea redusă permite o mai bună

amestecare cu alte ingrediente și utilizează liantul mai eficient. Aspectul său este de particule cristaline de culoare albă sau aproape albă ori de pulbere. Lactoza este inodoră și ușor dulce; α-lactoza are aproximativ 15% din puterea de îndulcire a sucrozei. În condiții de umezeală (umiditate relativă de 80% sau mai mare), poate apărea pe ea o creștere a mușcăiului. Lactoza poate avea o culoare brună la depozitare, reacția fiind accelerată de condiții de căldură și umiditate. Puriitatea diferitelor tipuri de lactoză poate varia, iar evaluarea culorii poate fi astfel importantă, în special dacă se formează tablete albe. Lactoza trebuie depozitată într-un recipient bine închis, într-un loc răcoros și uscat. Este posibil să apară o reacție de condensare de tip Maillard între lactoză și compuși cu un grup amino primar, iar rezultatele sunt produse de culoare maro. Această reacție apare mai ușor cu materialul amorf decât cu lactoza cristalină. Lactoza este incompatibilă cu aminoacizii, aminofilina și amfetaminele. Lactoza farmaceutică de calitate conține urme de proteine din lapte (impurități 0,012-0,029%, inclusiv

Primit:
3.10.2017

Acceptat:
9.10.2017

lapte de vacă). Aceste cantități pot provoca reacții alergice la persoanele care suferă de alergii la lapte dacă sunt ingerate sau inhalate⁽¹⁾.

Toate datele privind incidența reacțiilor adverse la medicament sunt estimative, deoarece nu monitorizează exact acest fenomen. Se estimează că efectele adverse ale medicamentelor sunt cauza a aproximativ 5% dintre internările în spital și apar la 10-20% dintre pacienții spitalizați⁽²⁾. Reacțiile de hipersensibilitate la medicamente se întâlnesc cel mai frecvent la pacienții cu vârstă de peste 50 de ani și 63-70% dintre pacienții suspectați de a avea o reacție alergică la medicamente sunt femei⁽³⁾. Ca urmare a rarității sale, alergiile la excipienții medicamentelor este adesea ignorată de către medici. Uneori, medicamentul activ este suspect și este întrerupt în mod inutil atunci când adevăratul vinovat este excipientul. Această situație a fost luată în considerare doar atunci când pacienții au raportat exacerbarea urticariilor la antihistaminice care sunt, de fapt, utilizate pentru tratarea erupțiilor. Cele mai frecvente reacții adverse legate de excipienți descrise în literatura de specialitate sunt erupțiile cutanate, bronhoconstricția, simptomele gastrointestinale (crampe, flatulență, greață și diaree)^(4,5).

Material și metodă

Prezentăm cazul unei femei de 60 de ani, cunoscută și tratată pentru diabet, hipertensiune arterială, gastrită cronică și hiperuricemie asimptomatică. Tratamentul său anterior consta dintr-o combinație de perindopril 10 mg și indapamid 2,5 mg; rilmenidină 1,5 mg, metformină 1000 mg, alopurinol 100 mg, în afara metforminei toate tabletele conținând lactoză ca excipient. Începând cu februarie 2017 a început să prezinte leziuni urticariene diseminate, care apar și dispar fără periodicitate. Când această situație a devenit deranjantă și asociată cu un discret angioedem al buzelor, pacienta s-a prezentat la medicul de familie și apoi la alergolog. După o anamneză cuprinzătoare, ea a fost sfătuită să schimbe medicația de tip inhibitor al enzimei de conversie (perindoprilul) cu un blocant al canalelor de calciu (amlodipină 10 mg). Urticaria sa a continuat să apară și, din cauza unui edem facial semnificativ, a avut și o prezentare la UPU. După acest episod au fost efectuate investigații suplimentare, toate acestea fiind negative, cu excepția IgE specific pentru proteine din lapte de vacă (40 KU/l), acest rezultat având corelații clinic inconstante cu simptomatologia la consum lactat. Ca urmare, pacienta noastră a primit indicația de a evita laptele și derivații acestuia în alimentația sa. În același timp, ea a fost sfătuită să păstreze un jurnal alimentar și de simptome zilnice, pentru a putea identifica o corelație între mâncare și simptome. Medicația a rămas neschimbată, s-a adăugat un comprimat de levocetirizină (cu excipient lactoză) 5 mg/zi, „la nevoie”. Chiar dacă aceste indicații au fost respectate cu atenție, pacienta noastră a continuat să prezinte leziuni urticariene și, sporadic, angioedem facial (ochi, buze), în mod paradoxal părând a fi agravate de antihistaminic. Acest fapt ne-a sugerat corelația dintre hipersensibilizarea la proteinele din laptele de vacă și lactoză din medi-

camente. Testarea *in vivo* a sensibilității pacientei la lactoză nu s-a putut efectua din punct de vedere tehnic, din cauza imposibilității de standardizare a acesteia și a lipsei de experiență în acest domeniu.

La noua reevaluare a pacientei am selectat un set de medicamente antihipertensive care nu conțin printre componente lactoză: telmisartan 80 mg plus hidroclorotiazidă 12,5 mg, metoprolol succinat 50 mg cu eliberare lentă; am eliminat alopurinolul și am administrat antihistaminic sub formă de sirop (picături orale cetirizină). Pacienta a fost încurajată să completeze jurnalul zilnic și o nouă vizită a fost programată după două săptămâni, după o lună, după trei luni sau ori de câte ori este necesar.

Rezultate

După două săptămâni a fost raportat un episod de angioedem discret palpebral stâng, fără leziuni urticariene; un alt episod similar a avut loc după o altă săptămână, în timpul primei luni de monitorizare, dar sunt mult diminuate față de perioada anterioară restricțiilor alimentare și medicamentoase menționate. Aceste simptome pot fi corelate cu contaminarea accidentală sau necunoașterea exactă a compuşilor alimentelor ingerate de pacientă (de exemplu, napolitane vrac).

Concluzii

Reacțiile adverse și alergiile datorate medicamentelor pot fi declanșate și întreținute de componenta principală sau de aditivi. Lactoza este unul dintre cei mai obișnuiți aditivi în comprimate, iar pacienții cu sensibilitate la proteinele din lapte de vacă trebuie să fie atenționați cu privire la medicamentele lor. ■

Bibliografie

1. http://www.aaia.ca/en/milk_proteins_and_allergy_medications.htm
2. Bogus-Buczyńska I, Kuna P. Allergy to drugs. A difficult problem for physicians, a danger to patients. *Terapia*. 2005; 4:12-19.
3. Żukiewicz-Sobczak, V, Wróblewska P, Adamczuk P et al. Drugs as important factors causing allergies. *Postępy Dermatol Alergol*. 2015 Oct; 32(5): 388-392.
4. Strauss J. Excipient-related adverse drug reactions: a clinical approach. *Current Allergy & Clinical Immunology* March 2015. 28(1):24-27.
5. Haywood A, Glass BD. Pharmaceutical excipients - where do we begin? *Aus Prescrib* 2011; 34(4):112-114.