

GUIDELINES/WYTYCZNE

Nadwrażliwość na niesteroidowe leki przeciwzapalne **Wytyczne Sekcji Nadwrażliwości na Leki Polskiego Towarzystwa Alergologicznego**

Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs

Guidelines of the Section of Drug Hypersensitivity of the Polish Society of Allergology

Joanna Makowska¹, Grażyna Bochenek², Joanna Glück³, Marita Nittner-Marszalska⁴,
Grzegorz Porębski⁵, Barbara Rymarczyk³, Grażyna Sławeta⁶, Marek L. Kowalski⁷

¹Klinika Reumatologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

²Klinika Pulmonologii, II Katedra Chorób Wewnętrznych im. Prof. Andrzeja Szczeklika, Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum w Krakowie

³Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Alergologii i Immunologii Klinicznej, Wydział Lekarski z Oddziałem
Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁴Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Alergologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

⁵Zakład Alergologii Klinicznej i Środowiskowej, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum* w Krakowie

⁶Poradnia Alergologiczna i Poradnia Alergologiczna dla Dzieci w Starachowicach

⁷Klinika Immunologii, Reumatologii i Alergii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

STRESZCZENIE

Niesteroidowe leki przeciwzapalne stanowią drugą co do częstości grupę leków wywołujących reakcje nadwrażliwości. Najczęstszymi objawami nadwrażliwości są objawy skórne w postaci pokrzywek i obrzęków oraz tzw. choroba dróg oddechowych zaostrzana przez niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), zwana dawniej astmą z nadwrażliwością na aspirynę. Ponieważ najczęściej mamy do czynienia z reakcjami nadwrażliwości niealergicznego, znaczenie w diagnostyce nadwrażliwości mają głównie dokładnie zebrany wywiad i testy prowokacyjne. W większości przypadków u pacjentów z nadwrażliwością na NLPZ dochodzi do rozwoju nadwrażliwości krzyżowej i braku tolerancji leków hamujących cyklooksygenazę 1, podczas gdy leki selektywnie hamujące cyklooksygenazę 2 są zwykle dobrze tolerowane.

SŁOWA KLUCZOWE

niesteroidowe leki przeciwzapalne, cyklooksygenaza, nadwrażliwość.

ABSTRACT

Non-steroidal anti-inflammatory drugs are the second after antibiotics group of drugs being the cause of drug hypersensitivity. The most common symptoms of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) hypersensitivity include cutaneous reactions with urticaria and angioedema and respiratory reactions (NSAIDs Exacerbated Respiratory Disease). Because in most of the cases the NSAIDs hypersensitivity is caused by non-immunological reaction due to cyclooxygenase-1 inhibition, the detailed history confirmed by challenge

testing play crucial role in the diagnostics. In most of the cases reactions are evoked by the drugs having potency to inhibit cyclooxygenase-1 while drugs inhibiting specifically cyclooxygenase-2 are generally well tolerated.

KEY WORDS

nonsteroidal anti-inflammatory drugs, cyclooxygenase, hypersensitivity.

ADRES DO KORESPONDENCJI

Joanna Makowska, Klinika Reumatologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Szpital „Na Stokach”,
ul. Pieniny 30, 92-115 Łódź, e-mail: joanna.makowska@umed.lodz.pl

WPROWADZENIE I DEFINICJE

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) są jedną z powszechniej stosowanych grup leków i wymieniane są jako najczęstsza lub druga po antybiotykach przyczyna reakcji nadwrażliwości [1].

Reakcje nadwrażliwości na NLPZ, podobnie jak w przypadku innych preparatów, dzieli się na alergiczne (o podłożu immunologicznym) i niealergiczne (różne mechanizmy nieimmunologiczne), jednak w odróżnieniu od innych leków, w przypadku NLPZ reakcje o podłożu nieimmunologicznym są częstsze.

MECHANIZM DZIAŁANIA

Mechanizm działania NLPZ został odkryty w 1971 r. przez sir Johna Vane'a [2], który wykazał, że leki te mają zdolność hamowania syntezy prostaglandyn. Następnie udowodniono, że NLPZ hamują enzym odpowiedzialny za syntezę prostanoidów (prostaglandyn, prostacyklin i tromboksanu), nazwany cyklooksygenazą (COX), występujący w dwóch izoformach:

- COX-1 – wykazuje konstytutywną ekspresję w większości komórek, a jego aktywacja prowadzi do syntezy prostanoidów (np. prostacykliny PGI_2), które odgrywają istotną rolę w agregacji płytek krwi, w zachowaniu integralności błony śluzowej żołądka i podtrzymaniu prawidłowej funkcji nerek [3],
- COX-2 – ulega ekspresji zarówno konstytutywnej, jak i indukowanej przez bodźce zapalne, odpowiada za syntezę prostanoidów o działaniu prozapalnym. Poziom ekspresji COX-2 jest niski, ale wzrasta pod wpływem bodźców, takich jak cytokiny prozapalne, lub w wyniku interakcji komórkowych.

Wśród reakcji nadwrażliwości na NLPZ należy wyróżnić reakcje, w których występuje krzyżowa nadwrażliwość na różne preparaty mające zdolność hamowania COX-1 (reakcje nadwrażliwości typu niealergicznego), oraz reakcje wywołane przez pojedynczy NLPZ, u których podłoża

leżą mechanizmy immunologiczne (reakcje nadwrażliwości typu alergicznego). W tabeli 1 przedstawiono leki hamujące COX-1 i wywołujące reakcje krzyżowe u osób z nadwrażliwością, a w tabeli 2 NLPZ zazwyczaj tolerowane.

NADWRAŻLIWOŚĆ NA NIESTEROIDOWE LEKI PRZECIWZAPALNE

W przypadku nadwrażliwości na NLPZ najczęściej mamy do czynienia z nadwrażliwością krzyżową na leki hamujące działanie COX-1. W przypadku tej postaci nadwrażliwości leki hamujące selektywnie (wybiórczo) COX-2 są przez większość pacjentów tolerowane, występują objawy oskrzelowe lub reakcje skórne, pokrzywkoowo-obrzękowe. Rzadziej mamy do czynienia z reakcjami nadwrażliwości na pojedyncze leki, u których podłoża leży mechanizm immunologiczny (alergia). U pacjentów tych objawy kliniczne występują po pojedynczym leku z grupy NLPZ, ewentualnie po lekach zbliżonych do siebie budową chemiczną (np. pyrazolony), natomiast inne leki, o odmiennej budowie lub strukturze antygenowej są zazwyczaj dobrze tolerowane. Powyższe podziały mają istotne znaczenie w diagnostyce i postępowaniu w przypadku reakcji nadwrażliwości na NLPZ [4]. W tabeli 3 przedstawiono typy nadwrażliwości na NLPZ.

Ze względu na zróżnicowany obraz kliniczny, patomechanizmy, a także postępowanie w poszczególnych typach nadwrażliwości na NLPZ każdy z nich zostanie omówiony odrębnie.

CHOROBA DRÓG ODDECHOWYCH ZAOSTRZANA PRZEZ NLPZ (NSAIDS-EXACERBATED RESPIRATORY DISEASE – N-ERD)

Definicja

Ten typ reakcji nadwrażliwości objawia się dusznością wynikającą z obturacji oskrzeli, blokadą i wodnistą wydzieliną z nosa, a wyzwalany jest przez kwas acetylo-

TABELA 1. Niesteroidowe leki przeciwzapalne, które powodują krzyżowe reakcje z kwasem acetylosalicylowym (silne inhibitory COX-1)

Grupa	Nazwy rodzajowe i przykłady nazw handlowych
po pochodne kwasu acetylosalicylowego	<ul style="list-style-type: none"> kwas acetylosalicylowy (Aspiryna, Alka-Prim, Alka-Seltzer, Ascordan, Bestpirin, Calcipiryna, Etopiryna, Polopiryna, Upsarin C, Acard)
po pochodne kwasu propionowego	<ul style="list-style-type: none"> ibuprofen (Ibuprofen, Ibum, Nurofen) naproksen (Apranax, Naproxen, Natrax) ketoprofen (Febrofen, Ketonal, Profenid) deksketoprofen (Dexak) kwas tiaprofenowy (Surgam) flurbiprofen (Strepsils Intensive)
po pochodne kwasu octowego	<ul style="list-style-type: none"> indometacyna (Metindol) diklofenak (Diclac, Dicloberl, Diclofenac, Majamil, Naklofen, Olfen, Voltaren) aceklofenak (Biofenac)
oksykamy	<ul style="list-style-type: none"> piroksykam (Piroxicam, Feldene) lornoksykam (Xefo Rapid)
po pochodne kwasu fenamowego	<ul style="list-style-type: none"> kwas mefenamowy (Mefacit)
po pochodne pyrazolonu	<ul style="list-style-type: none"> noramidopiryna, metamizol (Pyralgina, Pyralginum, Spasalgona) fenylbutazon (Butapirazon) propyfenazon (Saridon, Cefalgina)
alkanony	<ul style="list-style-type: none"> nabumeton (Coxalgina, Nabuton, Relifex, Rodanol S)

salicylowy i inne NLPZ będące silnymi inhibitorami COX-1. Występuje u pacjentów przewlekle chorujących na astmę, nieżyt nosa, przewlekle zapalenie zatok i polipy nosa. Poprzednio stosowane nazwy to: triada aspirynowa, zespół Samtera, zespół Widala, astma aspirynowa, astma indukowana przez aspirynę, astma z nadwrażliwością na

aspirynę, astma z nietolerancją aspiryny, choroba dróg oddechowych zaostrzana przez aspirynę.

Obraz kliniczny

Duszność oskrzelowa połączona ze świstami pojawia się najczęściej po 1–2 godzinach (choć w pojedynczych przypadkach może wystąpić wcześniej, np. po 30 minutach, lub później, np. po 3 godzinach) po zażyciu leku. Często towarzyszą jej objawy pozaoskrzelowe, w obrębie nosa (wodnista wydzielina, blokada nosa), oczu, skóry (rumień w górnej części klatki piersiowej, pokrzywka i/lub obrzęk naczyńnioruchowy), żołądka [5, 6].

Reakcja występuje prawie wyłącznie u chorych na astmę, a większość z nich cierpi na przewlekły nieżyt nosa i zapalenie zatok powikłane przerostem błony śluzowej z towarzyszącymi polipami [6].

Objawy przewlekłego nieżytu nosa, zapalenia zatok i/lub astmy zazwyczaj wyprzedzają rozwój nadwrażliwości na kwas acetylosalicylowy, chociaż u niektórych chorych pierwszy atak astmy może się wiązać z zażyciem kwasu acetylosalicylowego lub NLPZ [6].

Wśród pacjentów z N-ERD występują istotne różnice pod względem obrazu klinicznego i ciężkości choroby [7].

Nadwrażliwość na kwas acetylosalicylowy jest czynnikiem ryzyka wystąpienia ciężkiej astmy oraz astmy zagrażającej życiu, gdyż zgony z powodu astmy są częstsze w tej grupie chorych niż u pacjentów dobrze tolerujących kwas acetylosalicylowy [8–10].

TABELA 2. Niesteroidowe leki przeciwzapalne dobrze tolerowane przez większość chorych z nadwrażliwością na kwas acetylosalicylowy

Grupa leków	Nazwy rodzajowe i przykłady nazw handlowych
słabe inhibitory COX-1	<ul style="list-style-type: none"> paracetamol (Acenol, Acetaminophen, Apap, Codipar, Coldrex, Dafalgan, Efferalgan, Panadol, Tylenol) salicylamid (Scorbolamid) benzydamina (Hascosept, Tantum Verde) salicylan cholinu (Cholinex, Sachol)
preferencyjne inhibitory COX-2	<ul style="list-style-type: none"> nimesulid (Aulin, Minesulin, Nimesil) meloksykam (Aglan, Aspicam, Meloksam, Movalis)
selektywne inhibitory COX-2 (koksyby)	<ul style="list-style-type: none"> celekoksyb (Aclexa, Celebrex) etorykoksyb (Doloxib, Kostarox, Roticox) rofekoksyb* waldekoksyb* parekoksyb* lumirakoksyb*

*Leki wycofane z rynku ze względu na poważne działania niepożądane

TABELA 3. Typy kliniczne nadwrażliwości na niesteroidowe leki przeciwzapalne

Czas od przyjęcia leku do wystąpienia reakcji	Typ reakcji nadwrażliwości	Obraz kliniczny	Choroba współistniejąca z nadwrażliwością	Typ reakcji
reakcje ostre (rozwijające się od kilku minut do kilku godzin po przyjęciu leku)	choroba dróg oddechowych zaostrzana przez NLPZ	napad duszności obturacyjnej, kaszel, świsty, wyciek z nosa, uczucie zatkania nosa	astma oskrzelowa, przewlekły nieżyt nosa, często polipy nosa	nadwrażliwość niealergiczna
	choroba skóry zaostrzana przez NLPZ	pokrzywka, obrzęki	przewlekła pokrzywka	nadwrażliwość niealergiczna
	pokrzywka lub obrzęk wywołane przez NLPZ	pokrzywka, obrzęk	atopia, alergia na pokarmy i inne leki	nadwrażliwość niealergiczna
	pokrzywka lub obrzęk, lub anafilaksja wywołane przez pojedynczy NLPZ	pokrzywka lub obrzęk, lub anafilaksja	atopia, alergia na pokarmy i inne leki	nadwrażliwość alergiczna
reakcje opóźnione	reakcja typu opóźnionego wywołana przez pojedynczy NLPZ	rumień trwały, zespół Stevensa-Johnsona, zespół nekrolizy naskórka, osutka plamisto-grudkowa, reakcje fotoalergiczne, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie nerek	zwykle brak	nadwrażliwość alergiczna

Istnieje podgrupa chorych, u których występują objawy wyłącznie ze strony górnych dróg oddechowych. U tych osób mogą się pojawić objawy astmy w przyszłości.

Pacjenci z N-ERD często mają objawy ze strony górnych dróg oddechowych (zatkanie, wyciek z nosa) i dolnych dróg oddechowych (duszność) po spożyciu alkoholu [11].

Patomechanizm

Reakcje na NLPZ u tych chorych nie mają podłoża immunologicznego, lecz należą do krzyżowego typu nadwrażliwości niealergicznej [12–14]. Mechanizm reakcji wiąże się z hamowaniem COX-1 i następczą aktywacją mastocytów, eozynofiliów i płytek krwi z uwalnianiem mediatorów zapalnych [15]. W tej grupie pacjentów reakcje są wywołane przez większość NLPZ będących silnymi inhibitorami COX-1 [16]. Przewlekłe zapalenie eozynofilowe błony śluzowej górnych i dolnych dróg oddechowych ma większe niż zwykle nasilenie i jest typową cechą tej choroby.

Leukotrieny cysteinylowe (LTs) są głównymi, lecz nie jedynymi mediatorami powstającymi podczas reakcji indukowanej przez NLPZ, a farmakologiczne hamowanie receptorów leukotrienowych (LTR1) zmniejsza nasilenie objawów [17]. Główne nieprawidłowości w metabolizmie kwasu arachidonowego wykrywane w tej postaci choroby polegają na:

- podwyższonym poziomie leukotrienu E_4 (LTE_4) w moczu i mniej zgodnie w kondensacie powietrza wydechowego, popłuczynach oskrzelikowo-pęcherzykowych, indukowanej płwocinie i ślinie. Nadpro-

dukcja LTs wiąże się z nadekspresją 5-lipooksygenazy i związanych z nią enzymów [7, 18];

- upośledzonej syntezy prostaglandyny E_2 w komórkach nabłonka lub fibroblastach górnych i dolnych dróg oddechowych, z towarzyszącą negatywną regulacją COX-2 i niższą podstawową produkcją lipoksyny A_4 (LXA_4) w leukocytach krwi obwodowej [14, 19, 20];
- zwiększonej ekspresji LTR1 w błonie śluzowej nosa.

W patogenezie nadwrażliwości na NLPZ postuluje się udział przewlekłej infekcji wirusowej i przetrwałego zapalenia w drogach oddechowych [21] oraz zaburzenia odpowiedzi nieswoistej [22]. Opisano ponadto szereg polimorfizmów genetycznych związanych z chorobą dróg oddechowych zaostrzaną przez NLPZ, lecz niewiele z nich udało się potwierdzić w kolejnych badaniach, dlatego ich rola w patogenezie tej postaci nadwrażliwości na NLPZ jest raczej niewielka [23].

Diagnostyka

Dobrze udokumentowany wywiad powtarzających się typowych reakcji po zażyciu kwasu acetylosalicylowego i innych NLPZ pozwala przewidzieć ryzyko wystąpienia następnych reakcji [24–26].

Doustny test prowokacyjny z kwasem acetylosalicylowym jest najbardziej czułą metodą (czułość 80–90%) potwierdzającą istnienie nadwrażliwości na kwas acetylosalicylowy i inne reagujące krzyżowo NLPZ [27, 28]. Ujemny wynik doustnych testów prowokacyjnych u chorego z dodatnim wywiadem nie wyklucza nad-

wrażliwości, jeśli chory stosuje przewlekłe glikokortykosteroidy (GKS) i/lub astma jest dobrze kontrolowana przez dłuższy czas [27, 28]. Wziewny test prowokacyjny z aspiryną lizynową jest bezpieczniejszy i szybszy do przeprowadzenia niż test doustny, lecz mniej czuły (77–90%) w diagnostyce tej postaci nadwrażliwości [29]. Ujemny wynik testu wziewnego nie wyklucza nadwrażliwości i jeśli jest to konieczne, należy wykonać test doustny w celu jej ostatecznego wykluczenia. Może on jednak wyzwać reakcje systemowe, dlatego należy zachować odpowiednie środki ostrożności przy jego wykonywaniu [26–28].

Diagnostyczny donosowy test prowokacyjny z aspiryną lizynową może być przeprowadzony, jeśli wykonanie testu doustnego lub wziewnego nie jest możliwe. Jego czułość (80–86,7%) nie różni się istotnie od czułości wziewnych testów prowokacyjnych, a ujemny wynik nie pozwala na wykluczenie nadwrażliwości na NLPZ [27, 30].

Chociaż proponowano kilka różnych testów aktywacji komórek *in vitro*, żaden z nich nie okazał się wystarczająco czuły, specyficzny i powtarzalny, aby zalecać go w codziennej praktyce klinicznej [31–33].

Zasady postępowania

Unikanie kwasu acetylosalicylowego i innych reagujących krzyżowo NLPZ jest bezwzględnie zalecane, aby zapobiec ostrym reakcjom nadwrażliwości, nie poprawia natomiast przebiegu klinicznego leżących u podłoża astmy i przewlekłego zapalenia zatok [26].

Pacjenci powinni otrzymać pisemną informację zawierającą wykaz NLPZ reagujących krzyżowo i potencjalnie niebezpiecznych oraz dobrze tolerowanych, alternatywnych leków [26].

Nieacetylowane salicylany (np. trisalicylat, salsalat) i paracetamol w małych dawkach (< 1000 mg) są dobrze tolerowane przez większość pacjentów. Selektynne inhibitory COX-2 są ogólnie dobrze tolerowane przez tę grupę chorych, jednak niektórzy z nich (1–2%), z niestabilną astmą, mogą reagować również na te leki [34].

Leczenie astmy i przewlekłego zapalenia zatok powinno być prowadzone według powszechnie obowiązujących zasad.

Leki antyleukotrienowe mogą poprawiać przebieg kliniczny astmy i przewlekłego zapalenia zatok, lecz nie są one bardziej skuteczne u chorych z nadwrażliwością na NLPZ w porównaniu z chorymi dobrze tolerującymi NLPZ [35, 36].

Operacja zatok (endoskopowa czynnościowa operacja zatok; *functional endoscopic sinus surgery* – FESS) zmniejsza objawy przewlekłego zapalenia zatok, lecz pod względem zapobiegania nawrotom objawów jest mniej skutecz-

na u chorych z nadwrażliwością na NLPZ niż u chorych dobrze tolerujących te leki [37, 38].

Przewlekłe stosowanie kwasu acetylosalicylowego przez chorych poddanych wcześniej desensytyzacji można uznać za skuteczną opcję terapeutyczną. Kwas acetylosalicylowy (600–1200 mg/dobę) może zmniejszać nasilenie objawów ze strony górnych dróg oddechowych, pozwolić na redukcję dawki donosowych steroidów i poprawiać kontrolę astmy [39, 40].

Obserwowano zmniejszenie częstości nawrotów polipów nosa i konieczności ponownych operacji zatok w pewnej grupie chorych poddanych desensytyzacji kwasem acetylosalicylowym [41].

Wraz z poprawą kontroli astmy stosowanie kwasu acetylosalicylowego może zmniejszać zapotrzebowanie na doustne steroidy i częstość zaostrzeń [42, 43].

Nie została ostatecznie ustalona rola diety pozbawionej salicylanów w poprawie przebiegu klinicznego astmy i przewlekłego zapalenia zatok u chorych z N-ERD [44].

CHOROBA SKÓRY ZAOSTRZANA PRZEZ NLPZ (NSAIDS-EXACERBATED CUTANEOUS DISEASE – N-ECD)

Definicja

Reakcje nadwrażliwości na NLPZ objawiające się jako pokrzywka i/lub obrzęk naczynioruchowy występujące u osób z samoistną przewlekłą pokrzywką w wywiadzie. Poprzednio stosowane nazwy to: pokrzywka aspirynowa, pokrzywka indukowana przez aspirynę, pokrzywka lub obrzęk naczynioruchowy indukowane przez wiele leków.

Obraz kliniczny

Objawy w postaci pokrzywki i/lub obrzęku naczynioruchowego pojawiają się zazwyczaj w ciągu 0,5–6 godzin po zażyciu leku, chociaż opisywano zarówno reakcje natychmiastowe (w ciągu 15 minut), jak i późne (kilkanaście godzin). Zmiany skórne cofają się zazwyczaj w ciągu kilku godzin, lecz mogą też utrzymywać się kilka dni [45]. Nasilenie objawów wyzwalanych przez lek zależy od dawki i jest większe w stadium aktywnym pokrzywki. Reakcje spowodowane przez NLPZ są rzadsze i mniej nasilone, gdy przewlekła pokrzywka jest w stadium remisji lub pod kontrolą. Nadwrażliwość na NLPZ może poprzedzać o wiele lat wystąpienie samoistnej przewlekłej pokrzywki [46].

Pacjenci z N-ECD mają jednocześnie objawy samoistnej przewlekłej pokrzywki, która może być również zaostrzana przez inne niż NLPZ czynniki wyzwalające, takie jak infekcje, antybiotyki, czynniki fizyczne, stres.

Patomechanizm

Reakcje skórne wyzwalane przez kwas acetylosalicylowy lub inne NLPZ u pacjentów z przewlekłą pokrzywką nie są mediowane immunologicznie, lecz reprezentują krzyżowy typ niealergiczej nadwrażliwości na leki. Postulowano, że mechanizm reakcji jest podobny jak u pacjentów z chorobą dróg oddechowych zaostrzaną przez NLPZ, a więc związany z hamowaniem cyklooksygenazy i zwiększoną syntezą LTs. Pacjenci z N-ECD reagują krzyżowo na różne inhibitory COX-1, podczas gdy selektywne inhibitory COX-2 są tolerowane przez większość z nich [47].

Diagnostyka

Wywiad dotyczący pokrzywki wyzwalanej przez NLPZ u pacjentów z samoistną przewlekłą pokrzywką jest mało wiarygodny pod względem przewidywania przyszłych reakcji tego typu [48, 49]. Testy skórne z NLPZ nie mają wartości diagnostycznej i nie są zalecane w rutynowej diagnostyce, natomiast przeprowadzane *in vitro* testy aktywacji bazofilów mają jedynie ograniczone znaczenie diagnostyczne i niską wartość predykcyjną wyniku ujemnego [50].

Doustny test prowokacyjny z lekiem wywołującym reakcję powinien zostać wykonany, aby potwierdzić nadwrażliwość, gdy wywiad jest niejasny lub gdy wymagane jest jednoznaczne rozpoznanie. Konieczność wykonania takiego testu należy ocenić indywidualnie u każdego pacjenta, uwzględniając korzyści z potwierdzenia rozpoznania i ryzyko związane z diagnostyką [26]. Testy prowokacyjne z lekiem wywołującym reakcję, jak również z alternatywnym NLPZ powinny zostać przeprowadzone, gdy przewlekła pokrzywka jest pod kontrolą, najlepiej w warunkach szpitalnych, przez lekarza doświadczonego w tego typu testach i dysponującego pełnym zabezpieczeniem farmakologicznym [26].

Nie istnieją oficjalne protokoły przeprowadzania doustnych testów prowokacyjnych z NLPZ wywołującymi reakcję. Jeśli jest to możliwe, należy rozpoczynać od 1/10 dawki i zwiększać ją w dwóch lub trzech etapach, w odstępach 2-godzinnych, aż do wystąpienia objawów lub do osiągnięcia pojedynczej dawki terapeutycznej [26]. Pacjent powinien być poddawany testom w okresie bezobjawowym (co najmniej 1–2 tygodnie bez żadnych objawów skórnych i bez zażywania leków przeciwhistaminowych). Należy pamiętać, że małe dawki NLPZ mają mniejszą czułość w wykrywaniu reakcji nadwrażliwości u tych chorych.

Jeśli kwas acetylosalicylowy nie jest lekiem wywołującym reakcję, doustny test z kwasem acetylosalicylowym powinien zostać wykonany, aby potwierdzić lub wykluczyć krzyżowy typ reakcji nadwrażliwości [51].

Postępowanie

W celu zapobiegania zaostrzeniom pokrzywki lub obrzęku naczynioruchowego zaleca się unikać wszystkich NLPZ. Ścisłe ich unikanie nie poprawia jednak przebiegu klinicznego choroby podstawowej, tj. samoistnej przewlekłej pokrzywki [26].

Przed zaleceniem pacjentowi alternatywnych NLPZ, w tym inhibitorów COX-2, należy wykonać doustny test tolerancji (najlepiej kontrolowany placebo) [26].

Selektywne inhibitory COX-2 (koksyby) są tolerowane przez większość (75–90%) tego typu chorych [52–54].

Preferencyjne inhibitory COX-2, takie jak nimesulid, meloksikam, lub paracetamol (słaby inhibitor COX-1) mogą być stosowane jako alternatywne leki przeciwbólowe, jeśli zostanie wykazana ich dobra tolerancja w testach prowokacyjnych [54–56].

U chorych z przewlekłą pokrzywką występuje niskie ryzyko reakcji na leki opioidowe. Ze względu jednak na opisywane sporadyczne przypadki w uzasadnionych sytuacjach zaleca się wykonanie testów prowokacyjnych z tymi lekami [57].

Leczenie przewlekłych objawów pokrzywki lub obrzęku naczynioruchowego nie różni się u chorych z nadwrażliwością na NLPZ i bez nadwrażliwości.

POKRZYWKĄ LUB OBRZĘK NACZYNIORUCHOWY WYZWALANY PRZEZ NLPZ (NSAIDS-INDUCED URTICARIA/ANGIOEDEMA – NIUA)

Definicja

Pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy występujące u osób zdrowych (bez objawów przewlekłej pokrzywki spontanicznej), wywołane przez kwas acetylosalicylowy lub inne leki z grupy NLPZ, należące do co najmniej dwóch różnych grup NLPZ o odmiennej budowie chemicznej [52].

Obraz kliniczny

Objawy pokrzywki i/lub obrzęku naczynioruchowego pojawiają się zwykle w ciągu pierwszej godziny po zażyciu leku, chociaż mogą zdarzyć się zarówno reakcje natychmiastowe (w ciągu 15 minut), jak i reakcje typu opóźnionego (początek objawów po kilku godzinach) [52]. W przeciwieństwie do choroby skóry zaostrzanej przez NLPZ u osób z NIUA objawy dotyczące skóry i błon śluzowych nie występują przy braku ekspozycji na lek. Objawy są wywoływane przez kwas acetylosalicylowy i inne silne inhibitory COX-1. Słabe inhibitory COX-1 mogą wywołać objawy u części pacjentów (do 20%), zwłaszcza jeżeli są

stosowane w dużych dawkach (np. powyżej 1000 mg paracetamolu). Selektywne inhibitory COX-2 są zazwyczaj dobrze tolerowane.

Patomechanizm

Patomechanizm tej postaci nadwrażliwości nie jest udokumentowany. Sugeruje się krzyżowy typ niealergicznej nadwrażliwości na leki (zależny od zahamowania cyklooksygenazy), podobnie jak w przypadku N-ECD.

Diagnostyka

Diagnoza opiera się na występowaniu powtarzalnych epizodów objawów skórnych po podaniu leku z grupy NLPZ u osoby dotychczas zdrowej. Powtarzające się epizody pokrzywek i obrzęków po zastosowaniu co najmniej dwóch różnych NLPZ wskazują na rozpoznanie NIUA, niemniej wartość samego wywiadu, nieopartego próbą prowokacyjną, jest kontrowersyjna [58, 59].

W przypadku niejednoznacznego wywiadu diagnoza powinna zostać potwierdzona za pomocą dodatniego testu prowokacyjnego z lekiem wywołującym reakcję. Jeżeli był nim kwas acetylosalicylowy, należy wykonać test prowokacyjny z innym silnym inhibitorem COX-1, np. z indometacyną, w celu wykluczenia lub potwierdzenia reakcji krzyżowej [26].

U pacjentów z NIUA wykorzystuje się takie same protokoły testów prowokacyjnych jak u pacjentów z N-ECD [26].

Testy skórne i diagnostyka *in vitro* nie mają w tych przypadkach wartości diagnostycznej.

Zasady postępowania

Zaleca się unikać leku wywołującego reakcję oraz innych leków z grupy NLPZ będących silnymi inhibitorami COX-1.

W przypadku konieczności zastosowania leku przeciwbólowego lub przeciwzapalnego można zastosować inhibitor COX-2.

Przed zastosowaniem leku alternatywnego powinno się wykonać doustny test tolerancji.

POKRZYWKĄ LUB OBRZĘK NACZYNIORUCHOWY, LUB ANAFILAKSJA WYZWALANE PRZEZ POJEDYNCZY NLPZ (SINGLE NSAIDS-INDUCED URTICARIA/ANGIOEDEMA OR ANAPHYLAXIS – SNIUAA)

Definicja

Natychmiastowe reakcje nadwrażliwości wyzwalane przez pojedynczy NLPZ lub kilka leków należących do

tej samej grupy i objawiające się jako pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, anafilaksja. Osoby z tym typem nadwrażliwości dobrze tolerują NLPZ o odmiennych strukturach chemicznych i zazwyczaj nie mają w wywiadzie przewlekłej pokrzywki i astmy.

Poprzednio stosowane synonimy to: reakcje indukowane przez pojedynczy lek, reakcje alergiczne.

Obraz kliniczny

Objawy – od łagodnej pokrzywki, obrzęku naczynioruchowego aż do wstrząsu anafilaktycznego – pojawiają się zwykle w ciągu kilku minut od przyjęcia leku [45], zazwyczaj szybciej niż w przypadku NIUA (np. w ciągu sekund po dożylnym podaniu metamizolu lub w ciągu minut po podaniu doustnym). U większości osób objawy występują w ciągu godziny od przyjęcia leku [60]. Pacjenci zwykle dobrze tolerują inne NLPZ, niepowiązane chemicznie [45].

Chorzy nie mają przewlekłej pokrzywki, ale mogą mieć w wywiadzie reakcje nadwrażliwości na inne leki lub pokarmy [45].

Patomechanizm

Objawy kliniczne i czas reakcji świadczą o mechanizmie typu I reakcji nadwrażliwości.

U niektórych pacjentów swoiste IgE mogą być wykryte za pomocą testów skórnych lub w surowicy, co sugeruje mechanizm IgE-zależny reakcji alergicznej [61, 62].

Diagnostyka

Diagnoza opiera się na występowaniu objawów bezpośrednio po zażyciu leku z grupy NLPZ u pacjentów bez przewlekłej pokrzywki. Rozpoznanie tego typu nadwrażliwości jest bardzo prawdopodobne, jeżeli chory po incydencie nadwrażliwości tolerował inne leki z grupy NLPZ, niepowiązane chemicznie. W celu wykluczenia reakcji krzyżowej powinno się wykonać doustny test prowokacyjny z silnym inhibitorem COX-1 niepowiązanym strukturalnie z lekiem podejrzanym o wywołanie reakcji nadwrażliwości (najczęściej z kwasem acetylosalicylowym).

W celu potwierdzenia mechanizmu IgE-zależnego można wykonać testy skórne z lekiem wywołującym reakcję. Ich przydatność została udokumentowana w przypadku pyrazolonów, chociaż ich czułość nie jest optymalna, a wykonanie testów śródskórnych wiąże się z ryzykiem wystąpienia reakcji uogólnionej [60, 61]. Możliwe jest również wykonanie testów skórnych z NLPZ z innych grup niż pyrazolony, ale nie została określona ich czułość i swoistość [62].

Częstość uzyskiwania dodatnich wyników testów skórnych zmniejsza się z czasem, jaki upłynął od reakcji, dlatego powinno się je wykonywać jak najwcześniej.

W przypadku niektórych leków można wykryć swoiste IgE w surowicy, jednak nie zaleca się wykonywania tych oznaczeń ze względu na brak danych dotyczących ich czułości i swoistości [63].

Test aktywacji bazofilów z lekiem podejrzanym o wywołanie reakcji wydaje się przydatny w diagnostyce nadwrażliwości na pyrazolony, ale nie na inne NLPZ [64].

Zasady postępowania

W przypadku potwierdzenia tego typu nadwrażliwości pacjent może bezpiecznie stosować inne, niepowiązane chemicznie leki z grupy NLPZ.

Jeżeli nie wiadomo, czy pacjent toleruje inne NLPZ, należy najpierw wykluczyć krzyżową reaktywność, wykonując test prowokacyjny z alternatywnym NLPZ (najczęściej kwasem acetylosalicylowym).

Brakuje danych na temat możliwości desensytyzacji pacjentów z tym typem nadwrażliwości.

OPÓŹNIONE REAKCJE NADWRAŻLIWOŚCI WYZWALANE PRZEZ POJEDYNCZY NLPZ (SINGLE NSAIDS-INDUCED DELAYED HYPERSENSITIVITY REACTIONS – SNIDHR)

Definicja

Zmiany skórne (osutka, rumień trwały) lub inne objawy specyficzne narządowo (np. ze strony nerek, płuc), lub ciężkie reakcje skórne występujące zazwyczaj w ciągu 24–48 godzin po przyjęciu pojedynczego leku [65, 66]. Osoby z tym typem nadwrażliwości dobrze tolerują NLPZ o odmiennych strukturach chemicznych.

Obraz kliniczny

Reakcje typu opóźnionego rozwijają się po ponad 24 godzinach od ekspozycji na lek i mają bardzo bogatą symptomatologię [65–67]. Najczęściej występują objawy skórne; zazwyczaj są to reakcje łagodne, takie jak osutki płamisto-grudkowe, rumień trwały, reakcje fotoalergiczne lub pokrzywka opóźniona [66, 68, 69]. Leki z grupy NLPZ mogą także wywoływać kontaktowe zapalenie skóry [70].

Dużo rzadziej pojawiają się takie reakcje, jak zespół nadwrażliwości indukowanej przez leki (*drug induced hypersensitivity syndrome* – DIHS/DRESS), ostra uogólniona osutka krostkowa (*acute generalized exanthematous pustulosis* – AGEP) oraz toksyczna nekroliza naskórka/zespół Stevensa-Johnsona (*toxic epider-*

mal necrolysis/Stevens-Johnson syndrome – TEN/SJS) [71–73]. Rzadko obserwowano reakcje dotyczące płuc (zapalenie pęcherzyków płucnych) lub nerek (zapalenie nerek) [74].

Występujące u pacjentów objawy kliniczne różnią się w zależności od leku. Metamizol, paracetamol i kwas mefenamowy najczęściej wywołują rumień trwały, ibuprofen i naproksen – osutkę płamisto-grudkową, a ketoprofen i diklofenak – kontaktowe zapalenie skóry. Leki stosowane miejscowo i doustnie mogą wywoływać reakcje fotonadwrażliwości [69, 70, 75]. Takie preparaty, jak oksykamy, inhibitory COX-2, diklofenak i paracetamol, mogą wywoływać TEN/SJS [71, 76]. Opisywano ponadto pojedyncze przypadki wystąpienia DIHS po zastosowaniu ibuprofenu oraz AGEF po zastosowaniu ibuprofenu, nimesulidu, celekoksytu, etorykoksytu, waldekoksytu, metamizolu i paracetamolu [77].

Patomechanizm

W przypadku reakcji typu opóźnionego (typ IV wg Gella i Coombsa) dochodzi do stymulacji swoistych leukocytów CD4+ i CD8+. Mechanizm zależny od limfocytów T został potwierdzony dla opóźnionej pokrzywki i osutek płamisto-grudkowych wywołanych przez aceklofenak i metamizol [78, 79].

Diagnostyka

Diagnoza opiera się głównie na wywiadzie. Choć testy płatkowe nie są dobrze wystandaryzowane, mogą być przydatne w identyfikacji NLPZ wywołujących opóźnione reakcje nadwrażliwości, szczególnie takie jak kontaktowe zapalenie skóry i rumień trwały. W przypadku tego ostatniego testy płatkowe powinny być wykonane również w miejscu wystąpienia reakcji skórnej [80, 81]. Testy płatkowe i testy śródskórne z opóźnionym odczytem charakteryzują się niską czułością, ale wysoką swoistością [81]. Testy śródskórne z opóźnionym odczytem cechują się wyższą czułością w przypadku nadwrażliwości na metamizol w porównaniu z testami płatkowymi [81].

W przypadku reakcji opóźnionych nie istnieją wystandaryzowane protokoły testów prowokacyjnych. Należy rozważyć ich wykonanie w razie wystąpienia takich reakcji, jak osutka płamisto-grudkowa czy rumień trwały [26]. Test prowokacyjny jest przeciwwskazany w przypadku reakcji pęcherzowych, takich jak TEN/SJS, AGEF, oraz zajęcia nerek lub płuc [82]. W pozostałych sytuacjach można wykonać test tolerancji z lekiem alternatywnym.

Ze względu na skąpe informacje na temat testu transformacji limfocytów nie jest on wskazany w rutynowej diagnostyce w tego typu przypadkach.

POSTĘPOWANIE DIAGNOSTYCZNE W NADWRAŻLIWOŚCI NA NLPZ

POSTĘPOWANIE W GABINECIE LEKARZA PODSTAWOWEJ OPIEKI ZDROWOTNEJ

Wywiad

Dokładny wywiad lekarski powinien obejmować szeroki zakres informacji, które są zazwyczaj pozyskiwane od pacjentów z wszelkimi postaciami nadwrażliwości na leki, tj. rodzaj i czas wystąpienia objawów z uwzględnieniem ich początku i pełnego rozwinięcia się dolegliwości, przyczynę zastosowania leku wywołującego reakcję, jego nazwę handlową, dawki, drogi podania, nazwy innych leków przyjętych jednocześnie.

W przypadku nadwrażliwości na NLPZ należy uzyskać jeszcze kilka innych dodatkowych informacji:

- wywiad i czas wystąpienia poprzednich reakcji na inne NLPZ,
- wywiad w kierunku dobrze tolerowanych NLPZ (nazwy, dawki),
- wywiad w kierunku NLPZ tolerowanych później, po wystąpieniu reakcji nadwrażliwości, w związku z którą pacjent jest diagnozowany,
- wywiad w kierunku przewlekłych chorób podstawowych, zwłaszcza astmy, przewlekłego zapalenia zatok, polipów nosa i samoistnej przewlekłej pokrzywki lub obrzęku naczynioruchowego.

Wartość predykcyjna wywiadu w diagnostyce nadwrażliwości na NLPZ nie jest wysoka. W tym przypadku wywiad lekarski nie jest uważany za wiarygodny wskaźnik prognostyczny wystąpienia przyszłych reakcji na ten sam lek. Może to zależeć od typu reakcji. Prawdopodobnie wyższą wartość predykcyjną ma wywiad dotyczący objawów oskrzelowych, nosowych lub anafilaksji niż dotyczący reakcji skórnych.

Po zebraniu powyższych danych pacjent powinien zostać skierowany do ośrodka specjalistycznego zajmującego się diagnostyką nadwrażliwości na NLPZ.

POSTĘPOWANIE W GABINECIE LEKARZA SPECJALISTY

Wywiad

Lekarz specjalista powinien ponownie przeprowadzić szczegółowy wywiad w takim samym zakresie, jak zostało to przedstawione powyżej. Czas wystąpienia reakcji i inne charakterystyczne cechy dolegliwości są przydatne we wstępnym przyporządkowaniu pacjenta do określonego typu reakcji, a co za tym idzie – w wyborze odpowiednich testów diagnostycznych.

Jeśli reakcja wystąpiła w czasie krótszym niż 24 godziny od zażycia leku, trzeba podejrzewać natychmiastowy typ reakcji nadwrażliwości. Należy przeanalizować charakter objawów, występowanie lub brak choroby podstawowej i nazwy leków, które wywołały reakcję.

Jeżeli u pacjenta wystąpiły objawy ze strony dróg oddechowych (duszność, świszczący oddech, kaszel, wodnisty katar, blokada nosa) i przewlekłe choruje on na astmę i/lub przewlekłe zapalenie zatok z polipami nosa, to powinno się podejrzewać N-ERD. Wystąpienie podobnych objawów w przeszłości po zażyciu innych, silnych inhibitorów COX-1 przy jednoczesnej dobrej tolerancji selektywnych inhibitorów COX-2 sugeruje krzyżowy typ nadwrażliwości i potwierdza N-ERD.

U pacjenta z ostrymi objawami skórnymi (pokrzywka lub obrzęk naczynioruchowy) i/lub objawami anafilaksji po zażyciu NLPZ występuje jeden z trzech podtypów nadwrażliwości: N-ECD, NIUA lub SNIUAA. W pierwszym etapie należy ustalić, opierając się na wywiadzie dotyczącym poprzednich reakcji, czy pacjent reprezentuje krzyżowy typ reakcji, czy też jest nadwrażliwy na pojedynczy lek. Jeśli chory podaje w wywiadzie reakcje na więcej niż jeden, niepowiązany chemicznie inhibitor COX-1, powinno się podejrzewać krzyżowy (niealergiczny) typ reakcji. Występowanie epizodów samoistnej przewlekłej pokrzywki lub obrzęku, niezwiązanych z zażyciem NLPZ, pozwala na rozpoznanie N-ECD. U pacjenta bez samoistnej przewlekłej pokrzywki lub obrzęku, lecz z wiarygodnym wywiadem w kierunku reakcji skórnych na kilka odmiennych pod względem struktury chemicznej NLPZ należy podejrzewać NIUA. Reakcje skórne po pojedynczym leku (pokrzywka i/lub obrzęk) sugerują reakcję alergiczną typu I (SNIUAA).

W zależności od wstępnego rozpoznania typu reakcji natychmiastowej lekarz decyduje o wykonaniu odpowiednich testów diagnostycznych, których przydatność omówiono szczegółowo w dalszej części.

U pacjentów z opóźnionymi reakcjami skórnymi (powyżej 24 godzin) rozpoznanie ustala się przede wszystkim na podstawie wywiadu.

Testy prowokacyjne z lekami

Doustny test prowokacyjny z NLPZ może być wykonany z trzech powodów [26, 28]:

- 1) z lekiem wywołującym reakcję dla potwierdzenia nadwrażliwości,
- 2) z innym lekiem niż wywołujący reakcję (zazwyczaj z kwasem acetylosalicylowym) w celu potwierdzenia lub wykluczenia reakcji krzyżowych,
- 3) z lekiem alternatywnym, najbardziej prawdopodobnie tolerowanym.

Doustny test prowokacyjny z lekiem wywołującym reakcję jest złotym standardem w potwierdzaniu rozpoznania nadwrażliwości na NLPZ i powinien zostać przeprowadzony u wszystkich pacjentów z niejednoznacznym wywiadem [26, 29].

Prowokacja z NLPZ wywołującym reakcję nie jest natomiast zalecana w następujących sytuacjach:

- ciężkie postaci reakcji opóźnionych (można testować tylko pacjentów z osutką plamisto-grudkową lub rumieniem trwałym),
- ciężka anafilaksja w wywiadzie,
- niekontrolowana choroba przewlekła będąca podłożem reakcji (astma, pokrzywka),
- małe wartości parametrów mierzonych w spirometrii u pacjentów z astmą,
- choroby współistniejące, które mogą ulec nasileniu w wyniku prowokacji lub leczenia.

Jeśli kwas acetylosalicylowy nie jest lekiem podejrzanym o wywołanie reakcji, to pacjent mimo wszystko powinien zostać poddany próbie prowokacyjnej z jego użyciem w celu potwierdzenia lub wykluczenia reakcji krzyżowej. Dodatni wynik może potwierdzić krzyżowy typ reakcji nadwrażliwości, natomiast ujemny świadczy o typie reakcji nadwrażliwości na pojedynczy lek. Jeżeli preparatem wywołującym reakcję był kwas acetylosalicylowy, pacjent może zostać poddany testowi prowokacji innym silnym inhibitorem COX-1 w celu potwierdzenia krzyżowego typu reakcji nadwrażliwości.

Starannie przeprowadzona procedura diagnostyczna (test tolerancji) pozwala zazwyczaj na identyfikację potencjalnie bezpiecznego leku alternatywnego dla pacjenta z nadwrażliwością na NLPZ (np. selektywnego inhibitora COX-2 lub paracetamolu w razie rozpoznania N-ERD). Zaleca się jednak, aby w każdym przypadku poprzedzić przepisanie leku testem tolerancji wykonanym w gabinecie lekarskim.

Wartość predykcyjna testu prowokacyjnego

Dodatni doustny test prowokacyjny jest potwierdzeniem podejrzenia nadwrażliwości na NLPZ. Test ten ma wysoką wartość predykcyjną wyniku ujemnego (97,8%), co pozwala na bezpieczne stosowanie NLPZ u większości pacjentów z niejednoznacznym wywiadem w kierunku nadwrażliwości. Wartość predykcyjna wyniku dodatniego jest bliska 100% [29].

Inne rodzaje testów prowokacyjnych

Wziwny test prowokacyjny z aspiryną lizynową zaleca się w diagnostyce nadwrażliwości na NLPZ u pacjentów z objawami oskrzelowymi (skurcz oskrzeli) po zażyciu leku, przewlekłe chorujących na astmę [29]. U pacjentów z objawami ze strony dolnych i górnych dróg

oddechowych można wykonać donosowy test prowokacyjny z aspiryną lizynową [30]. Przydatność innej drogi prowokacji (np. dożylniej, dospójówkowej) nie została wystarczająco udokumentowana.

Testy skórne

Testy skórne z lekiem wywołującym reakcję mogą być przydatne tylko wtedy, gdy wywiad sugeruje pokrzywkę lub obrzęk naczyńnioruchowy, anafilaksję indukowaną przez pojedynczy NLPZ. U pacjentów z wywiadem w kierunku opóźnionego typu reakcji należy rozważyć testy śródskórne z opóźnionym odczytem lub test płatkowy, nie zostały one jednak dotychczas zwalidowane. Testy skórne nie mają wartości w przypadku podejrzenia nieimmunologicznego (krzyżowego) typu nadwrażliwości [33].

Testy *in vitro*

Ze względu na zróżnicowane mechanizmy uczestniczące w reakcjach nadwrażliwości na NLPZ (zarówno immunologiczne, jak i nieimmunologiczne) nie ma uniwersalnego testu *in vitro*, który może być zastosowany w diagnostyce wszystkich typów nadwrażliwości na NLPZ. Proponowano pomiar specyficznych lekowo IgE w surowicy pacjenta z wywiadem w kierunku reakcji indukowanej przez pojedynczy lek, lecz testy te nie zostały dotychczas zwalidowane. U pacjentów z ostrymi reakcjami na NLPZ stosowano testy aktywacji bazofilów (*basophil activation test* – BAT), test stymulacji alergenowej komórek (*cellular allergen stimulation test* – CAST), *Aspirin Sensitive Patient Identification Test* (ASPITest) [31], natomiast w przypadku reakcji opóźnionych stosowano test transformacji limfocytów (*lymphocyte transformation test* – LTT). Żaden z tych testów *in vitro* nie został jednak wystarczająco wystandaryzowany, aby mógł być zalecany w rutynowej diagnostyce nadwrażliwości na NLPZ.

DESENSYTYZACJA – ZASADY POSTĘPOWANIA

Decyzję o ewentualnej desensytyzacji i leczeniu kwasem acetylosalicylowym powinno poprzedzić ustalenie typu nadwrażliwości. Desensytyzację kwasem acetylosalicylowym można przeprowadzić tylko u pacjentów z N-ERD i NIUA. U pacjentów z N-ECD desensytyzacja kwasem acetylosalicylowym jest kontrowersyjna. Nie ma danych dotyczących pacjentów z SNIUA.

W celu podtrzymania stanu tolerancji pacjent powinien zażywać codziennie kwas acetylosalicylowy.

Głównym wskazaniem do desensytyzacji jest N-ERD w celu zmniejszenia nasilenia objawów nosowych i zapobiegania odrastaniu polipów. Desensytyzacja jest również

wskazana u pacjentów wymagających przewlekłego leczenia przeciwpłytkowego kwasem acetylosalicylowym i przewlekłego leczenia przeciwzapalnego za pomocą NLPZ.

Skuteczna dawka terapeutyczna kwasu acetylosalicylowego przynosiąca poprawę kliniczną u pacjentów z N-ERD wynosi 300–1300 mg/dobę.

Desensytyzacja kwasem acetylosalicylowym powinna być przeprowadzana w miejscu z odpowiednim zabezpieczeniem medycznym pod nadzorem wykwalifikowanego personelu.

PODSUMOWANIE POSTĘPOWANIA Z PACJENTEM Z ROZPOZNANĄ NADWRAŻLIWOŚCIĄ NA NLPZ

Ogólne zasady postępowania są takie same jak przy nadwrażliwościach na inne leki i polegają na natychmiastowym odstawieniu leku wywołującego reakcję i zaleceniu bezwzględnego unikania tego leku w przyszłości.

Wszyscy pacjenci powinni otrzymać listę potencjalnie niebezpiecznych leków powodujących reakcje krzyżowe, jak również listę bezpiecznych leków alternatywnych. Zaleca się, aby bezpieczeństwo leku alternatywnego potwierdzić testem tolerancji.

Jedynym leczeniem swoistym jest krzyżowa desensytyzacja (zazwyczaj kwasem acetylosalicylowym), którą można rozważyć w wybranych typach nadwrażliwości na NLPZ.

Choroby przewlekłe (astma, pokrzywka) powinny być leczone zgodnie z ogólnie obowiązującymi zasadami.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

- Conaghan PG. A turbulent decade for NSAIDs: update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity. *Rheumatol Int* 2012; 32: 1491-502.
- Vane JR. The mode of action of aspirin and similar compounds. *J Allergy Clin Immunol* 1976; 58: 691-712.
- Meade EA, Smith WL, DeWitt DL. Differential inhibition of prostaglandin endoperoxide synthase (cyclooxygenase) isozymes by aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Biol Chem* 1993; 268: 6610-4.
- Park HS, Kowalski ML, Sanchez-Borgez M. Hypersensitivity to aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In: Middleton's Allergy Principles and Practice. 8th ed. Adkinson NE, Bruce S, Bochner A, et al. (eds.). Elsevier-Saunders, Philadelphia 2014; 1296-309.
- Samter M, Beers RF Jr. Intolerance to aspirin. Clinical studies and consideration of its pathogenesis. *Ann Intern Med* 1968; 68: 975-83.
- Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIAE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. *Eur Respir J* 2000; 16: 432-6.
- Bochenek G, Kuschill-Dziurda J, Szafraniec K, et al. Certain subphenotypes of aspirin-exacerbated respiratory disease distinguished by latent class analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 98-103e101-6.
- Kowalski ML, Cieslak M, Perez-Novo CA, et al. Clinical and immunological determinants of severe/refractory asthma (SRA): association with Staphylococcal superantigen-specific IgE antibodies. *Allergy* 2011; 66: 32-8.
- Yoshimine F, Hasegawa T, Suzuki E, et al. Contribution of aspirin-intolerant asthma to near fatal asthma based on a questionnaire survey in Niigata Prefecture, Japan. *Respirology* 2005; 10: 477-84.
- Mascia K, Haselkorn T, Deniz YM, et al. Aspirin sensitivity and severity of asthma: evidence for irreversible airway obstruction in patients with severe or difficult-to-treat asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 970-5.
- Ta V, White AA. Survey-defined patient experiences with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015; 3: 711-8.
- Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czerniawska-Mysik G. Relationship of inhibition of prostaglandin biosynthesis by analgesics to asthma attacks in aspirin-sensitive patients. *Br Med J* 1975; 1: 67-9.
- 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.
- Szczeklik A. Prostaglandin E2 and aspirin-induced asthma. *Lancet* 1995; 345: 1056.
- Laidlaw TM, Boyce JA. Platelets in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 1407-14.
- Szczeklik A, Sanak M. The broken balance in aspirin hypersensitivity. *Eur J Pharmacol* 2006; 533: 145-55.
- Stevenson DD, Simon RA, Mathison DA, Christiansen SC. Montelukast is only partially effective in inhibiting aspirin responses in aspirin-sensitive asthmatics. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 85: 477-82.
- Mastalerz L, Celejewska-Wojcik N, Wojcik K, et al. Induced sputum eicosanoids during aspirin bronchial challenge of asthmatic patients with aspirin hypersensitivity. *Allergy* 2014; 69: 1550-9.
- Szczeklik A, Nizankowska-Mogilnicka E, Sanak M. Hypersensitivity to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In: Middleton's Allergy. 7th ed. Adkinson, Busse, Bochner, Holgate, Simons&Lemanske (eds.). Mosby Elsevier 2009; 1227-43.
- Cahill KN, Raby BA, Zhou X, et al. Impaired E prostanoide 2 expression and resistance to prostaglandin E2 in nasal polyp fibroblasts from subjects with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2016; 54: 34-40.
- Wos M, Sanak M, Soja J, et al. The presence of rhinovirus in lower airways of patients with bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1082-9.
- Liu T, Kanaoka Y, Barrett NA, et al. Aspirin-exacerbated respiratory disease involves a cysteinyl leukotriene-driven IL-33-mediated mast cell activation pathway. *J Immunol* 2015; 195: 3537-45.
- Kim SH, Sanak M, Park HS. Genetics of hypersensitivity to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Immunol Allergy Clin North Am* 2013; 33: 177-94.
- Kowalski ML, Makowska JS. Seven steps to the diagnosis of NSAIDs hypersensitivity: how to apply a new classification in real practice? *Allergy Asthma Immunol Res* 2015; 7: 312-20.
- Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) – classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA(®) and GA2LEN/HANNA*. *Allergy* 2011; 66: 818-29.

26. Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy* 2013; 68: 1219-32.
27. Nizankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Mastalerz L, et al. EAACI/GA²LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. *Allergy* 2007; 62: 1111-8.
28. Macy E, Bernstein JA, Castells MC, et al. Aspirin challenge and desensitization for aspirin-exacerbated respiratory disease: a practice paper. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 98: 172-4.
29. Nizankowska E, Bestynska-Krypel A, Cmiel A, Szczeklik A. Oral and bronchial provocation tests with aspirin for diagnosis of aspirin-induced asthma. *Eur Respir J* 2000; 15: 863-9.
30. Milewski M, Mastalerz L, Nizankowska E, Szczeklik A. Nasal provocation test with lysine-aspirin for diagnosis of aspirin-sensitive asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 581-6.
31. Kowalski ML, Ptasińska A, Jedrzejczak M, et al. Aspirin-triggered 15-HETE generation in peripheral blood leukocytes is a specific and sensitive Aspirin-Sensitive Patients Identification Test (ASPI-Test). *Allergy* 2005; 60: 1139-45.
32. De Weck AL, Sanz ML, Gamboa P, et al. Diagnosis of hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in vitro by flow cytometry (Flow-CAST) and sulfidoleukotriene assay. A multicenter study. *EAACI Vienna 2006* (Abstr 654).
33. Mayorga C, Celik G, Rouzair P, et al. In vitro tests for drug hypersensitivity reactions. *An ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group Position Paper*. *Allergy* 2016; 71: 1103-34.
34. Gyllfors P, Bochenek G, Overholt J, et al. Biochemical and clinical evidence that aspirin-intolerant asthmatic subjects tolerate the cyclooxygenase 2-selective analgetic drug celecoxib. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 1116-21.
35. Dahlen SE, Malmstrom K, Nizankowska E, et al. Improvement of aspirin-intolerant asthma by montelukast, a leukotriene antagonist: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 9-14.
36. Mastalerz L, Nizankowska E, Sanak M, et al. Clinical and genetic features underlying the response of patients with bronchial asthma to treatment with a leukotriene receptor antagonist. *Eur J Clin Invest* 2002; 32: 949-55.
37. Awad OG, Lee JH, Fasano MB, Graham SM. Sinonasal outcomes after endoscopic sinus surgery in asthmatic patients with nasal polyps: a difference between aspirin-tolerant and aspirin-induced asthma? *Laryngoscope* 2008; 118: 1282-6.
38. Kim JE, Kountakis SE. The prevalence of Samter's triad in patients undergoing functional endoscopic sinus surgery. *Ear Nose Throat J* 2007; 86: 396-9.
39. Makowska J, Makowski M, Kowalski ML. NSAIDs hypersensitivity: when and how to desensitize? *Curr Treatment Options Allergy* 2015; 2: 124-40.
40. Swierczyńska-Krepa M, Sanak M, Bochenek G, et al. Aspirin desensitization in patients with aspirin-induced and aspirin-tolerant asthma: a double-blind study. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 883-90.
41. Cho KS, Soudry E, Psaltis AJ, et al. Long-term sinonasal outcomes of aspirin desensitization in aspirin exacerbated respiratory disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2014; 151: 575-81.
42. Rozsasi A, Polzehl D, Deutschle T, et al. Long-term treatment with aspirin desensitization: a prospective clinical trial comparing 100 and 300 mg aspirin daily. *Allergy* 2008; 63: 1228-34.
43. Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. Long-term treatment with aspirin desensitization in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 180-6.
44. Sommer DD, Rotenberg BW, Sowerby LJ, et al. A novel treatment adjunct for aspirin exacerbated respiratory disease: the low-salicylate diet: a multicenter randomized control crossover trial. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016; 6: 385-91.
45. Dona I, Blanca-Lopez N, Cornejo-Garcia JA, et al. Characteristics of subjects experiencing hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs: patterns of response. *Clin Exp Allergy* 2011; 41: 86-95.
46. Asero R. Intolerance to nonsteroidal anti-inflammatory drugs might precede by years the onset of chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 1095-8.
47. Mastalerz L, Setkiewicz M, Sanak M, Szczeklik A. Hypersensitivity to aspirin: common eicosanoid alterations in urticaria and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 771-5.
48. Rubio M, Bousquet PJ, Gomes E, et al. Results of drug hypersensitivity evaluations in a large group of children and adults. *Clin Exp Allergy* 2011; 42: 123-30.
49. Schubert B, Grosse Perdekamp MT, Pfeuffer P, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity: fable or reality? *Eur J Dermatol* 2005; 15: 164-7.
50. Bavbek S, Ikinogullari A, Dursun AB, et al. Upregulation of CD63 or CD203c alone or in combination is not sensitive in the diagnosis of nonsteroidal anti-inflammatory drug intolerance. *Int Arch Allergy Immunol* 2009; 150: 261-70.
51. Asero R. Oral aspirin challenges in patients with a history of intolerance to single non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 713-6.
52. Dona I, Blanca-Lopez N, Jagemann LR, et al. Response to a selective COX-2 inhibitor in patients with urticaria/angioedema induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy* 2011; 66: 1428-33.
53. 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.
54. Kowalski ML, Makowska J. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with aspirin hypersensitivity: safety of cyclo-oxygenase-2 inhibitors. *Treat Respir Med* 2006; 5: 399-406.
55. Goksel O, Aydin O, Misirligil Z, et al. Safety of meloxicam in patients with aspirin/non-steroidal anti-inflammatory drug-induced urticaria and angioedema. *J Dermatol* 2010; 37: 973-9.
56. Asero R. Risk factors for acetaminophen and nimesulide intolerance in patients with NSAID-induced skin disorders. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 82: 554-8.
57. Giavina-Bianchi P, Dente M, Giavina-Bianchi M, et al. Codeine challenge in chronic urticaria patients. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2007; 35: 280.
58. Viola M, Rumi G, Valluzzi RL, et al. Assessing potential determinants of positive provocation tests in subjects with NSAID hypersensitivity. *Clin Exp Allergy* 2010; 41: 96-103.
59. Blanca-Lopez N, J Torres M, Dona I, et al. Value of the clinical history in the diagnosis of urticaria/angioedema induced by NSAIDs with cross-intolerance. *Clin Exp Allergy* 2013; 43: 85-91.
60. Kowalski ML, Bienkiewicz B, Woszczek G, et al. Diagnosis of pyrazolone drug sensitivity: clinical history versus skin testing and in vitro testing. *Allergy Asthma Proc* 1999; 20: 347-52.

61. Himly M, Jahn-Schmid B, Pittertschatscher K, et al. IgE-mediated immediate-type hypersensitivity to the pyrazolone drug propyphenazone. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 882-8.
62. Rutkowski K, Nasser SM, Ewan PW. Paracetamol hypersensitivity: clinical features, mechanism and role of specific IgE. *Int Arch Allergy Immunol* 2012; 159: 60-4.
63. Canto MG, Andreu I, Fernandez J, Blanca M. Selective immediate hypersensitivity reactions to NSAIDs. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9: 293-7.
64. Gomez E, Blanca-Lopez N, Torres MJ, et al. Immunoglobulin E-mediated immediate allergic reactions to dipyrrone: value of basophil activation test in the identification of patients. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 1217-24.
65. Torres MJ, Mayorga C, Blanca M. Nonimmediate allergic reactions induced by drugs: pathogenesis and diagnostic tests. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2009; 19: 80-90.
66. Pirmohamed M, James S, Meakin S, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* 2004; 329: 15-9.
67. Demoly P, Hillaire-Buys D. Classification and epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004; 24: 345-56.
68. Gebhardt M, Wollina U. Cutaneous side-effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID). *Z Rheumatol* 1995; 54: 405-12.
69. Patel RM, Marfatia YS. Clinical study of cutaneous drug eruptions in 200 patients. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008; 74: 430.
70. Barbaud A. Contact dermatitis due to topical drugs. *G Ital Dermatol Venereol* 2009; 144: 527-36.
71. Ward KE, Archambault R, Mersfelder TL. Severe adverse skin reactions to nonsteroidal antiinflammatory drugs: a review of the literature. *Am J Health Syst Pharm* 2010; 67: 206-13.
72. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 35-44.
73. Mockenhaupt M, Kelly JP, Kaufman D, Stern RS. The risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs: a multinational perspective. *J Rheumatol* 2003; 30: 2234-40.
74. Mihovilovic K, Ljubanovic D, Knotek M. Safe administration of celecoxib to a patient with repeated episodes of nephrotic syndrome induced by NSAIDs. *Clin Drug Investig* 2011; 31: 351-5.
75. Mahboob A, Saeed Haroon T. Drugs causing fixed eruptions: a study of 450 cases. *Int J Dermatol* 1998; 37: 833-8.
76. 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.
77. Makela L, Lammintausta K. Etoricoxib-induced acute generalized exanthematous pustulosis. *Acta Derm Venereol* 2008; 88: 200-1.
78. Rozieres A, Vocanson M, Said BB, et al. Role of T cells in nonimmediate allergic drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9: 305-10.
79. Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med* 2003; 139: 683-93.
80. Barbaud A. Drug patch testing in systemic cutaneous drug allergy. *Toxicology* 2005; 209: 209-16.
81. Barbaud A, Goncalo M, Bruynzeel D, Bircher A. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis* 2001; 45: 321-8.
82. Aberer W, Bircher A, Romano A, et al.; European Network for Drug Allergy (ENDA); EAACI interest group on drug hypersensitivity. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003; 58: 854-63.