

Grzegorz POREBSKI¹
 Katarzyna PIOTROWICZ-WÓJCIK¹
 Małgorzata SKOWRON¹
 Karolina OŁYNIĘC¹
 Piotr OBTUŁOWICZ¹
 Jarosław WORON²
 Krystyna OBTUŁOWICZ¹

Standaryzowany Kwestionariusz Nadwrażliwości na Leki – zastosowanie w diagnostyce nadwrażliwości na niesteroidowe leki przeciwzapalne

¹Zakład Alergologii Klinicznej i Środowiskowej CM UJ
 Kierownik:
 Prof. dr hab. Krystyna Obtulowicz
²Katedra Farmakologii CM UJ,
 Kierownik:
 Prof. dr hab. Ryszard Korbut

Słowa kluczowe:

- NLPZ
- nadwrażliwość na leki
- kwas acetylosalicylowy

Key words:

- NSAIDs
- drug hypersensitivity
- acetylsalicylic acid

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) to jedna z najczęściej stosowanych grup leków. Cieszą się dużą popularnością wśród pacjentów z uwagi na szeroką dostępność i możliwość zakupu bez recepty. Pomimo powszechnie panującej opinii o ich bezpieczeństwie, leki te są częstą przyczyną reakcji nadwrażliwości. Celem badania była analiza występowania reakcji krzyżowych na NLPZ, charakteru najczęściej występujących objawów oraz obecności określonych czynników predysponujących na podstawie danych uzyskanych z wywiadu od kolejnych chorych zgłaszających się z podejrzeniem nadwrażliwości na NLPZ. Badania przeprowadzono przy użyciu standaryzowanego Kwestionariusza Nadwrażliwości Na Leki w grupie 37 chorych. Wyniki kwestionariusza weryfikowane były doustnymi testami prowokacyjnymi. Wyniki: 1) Najczęstszym lekiem wywołującym nadwrażliwość był kwas acetylosalicylowy; 2) Wśród objawów dominowały reakcje skórne o typie obrzęku naczynioruchowego i pokrzywki; 3) Najczęstszym czynnikiem uznanym za predysponujący do wystąpienia reakcji nadwrażliwości była infekcja wirusowa i gorączka; 4) Pozytywny wynik doustnego testu prowokacyjnego uzyskano u 40% badanych. Wnioski: Kwestionariusz nadwrażliwości na leki jest cennym narzędziem w diagnostyce reakcji polekowych, powinien być jednak weryfikowany próbami prowokacyjnymi i uzupełniany testami laboratoryjnymi. O istotnym wpływie czynników towarzyszących na możliwość ujawnienia się nadwrażliwości na NLPZ, świadczy obserwacja, że nie u wszystkich chorych podejrzewanych o nadwrażliwość na lek uzyskano potwierdzenie w próbie prowokacyjnej.

The standardized Drug Hypersensitivity Questionnaire – application for hypersensitivity to non-steroid anti-inflammatory drugs

Nonsteroid antiinflammatory drugs (NSAIDs) are one of the most commonly used medications. Most people are familiar with over-the-counter NSAIDs. Despite of the fact, that NSAIDs are considered to be very safe, they cause quite often hypersensitivity reactions. The aim of the study was to analyze occurrence of cross reactions between NSAIDs, type of most common symptoms and presence of specified predisposing factors in the group of 37 consecutive patients with a suspicion of hypersensitivity to NSAIDs. The study was carried out with the use of standardized drug hypersensitivity questionnaire by European Network on Drug Allergy. Results of the enquiry were verified by oral provocative tests. Results: 1) Acetylsalicylic acid (ASA) caused the most often hypersensitivity reactions; 2) The most frequent symptoms included skin reactions – oedema and urticaria; 3) Viral infection and fever were the most common predisposing factors; 4) Positive results of provocative tests were observed in 40% of the patients. Conclusions: The standardized drug hypersensitivity questionnaire by European Network on Drug Allergy is useful in diagnosis of drug reactions, but result of the enquiry should be verified by oral provocative tests, because not every suspicion of drug hypersensitivity can be confirmed. It suggests significant influence of concomitant factors on the occurrence of hypersensitivity to NSAIDs.

Wstęp

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) to jedna z najczęściej stosowanych grup leków. Cieszą się dużą popularnością wśród pacjentów z uwagi na szeroką dostępność oraz możliwość zakupu bez recepty. Używane są w leczeniu bólu różnego pochodzenia w tym: bólu głowy, stawów, zębów oraz bólu menstruacyjnego. Poza tym leki te mają działanie przeciwgorączkowe i przeciwzapalne, stąd ich szerokie zastosowanie szczególnie w leczeniu objawów infekcji oraz chorób reumatologicznych. Pomimo

Adres do korespondencji:
 Dr n. med Grzegorz Porębski
 Zakład Alergologii Klinicznej i Środowiskowej CM UJ
 31-531 Kraków, ul. Śniadeckich 10
 e-mail: porebski@mp.pl

powszechnie panującej opinii o ich bezpieczeństwie, leki te są częstą przyczyną reakcji nadwrażliwości [1].

Materiały i metody

Badania prowadzono w latach 2006-2007 w Zakładzie Alergologii Klinicznej i Środowiskowej CM UJ. Do badań wykorzystano Kwestionariusz Nadwrażliwości Na Leki, który został rozszerzony o dodatkowe informacje [2]. Kwestionariusz zawierał między innymi podstawowe dane na temat pacjenta (pleć, wiek, waga, wzrost, wykonywany zawód, miejsce zamieszkania: miasto/wieś), opis reakcji polekowej z uwzględnieniem objawów (ze strony układu oddechowego, pokarmowego, nerwowego, krążenia i skóry) oraz zastosowanego leczenia, dane dotyczące przyjmowanych leków z uwzględnieniem leku podejrzanego o wywołanie reakcji alergicznej (dawka, droga podania, czas od podania leku do wystąpienia objawów), wywiad chorobowy, wywiad alergologiczny osobniczy i rodzinny. Wyniki kwestionariusza weryfikowane były testami prowokacyjnymi oraz szeregiem diagnostycznych badań laboratoryjnych takich jak: testy punktowe, śródskórne, płatkowe, morfologia z uwzględnieniem eozynofili wykonywane rutynowymi metodami oraz IgE całkowite oznaczane metoda immunoenzymatyczną.

Wyniki

Badana grupa liczyła 37 osób w tym 27 kobiet (73%) i 10 mężczyzn (27%). Średni wiek pacjentów 49 ± 14 lat. Spośród niesteroidowych leków przeciwzapalnych najczęściej o wywołanie reakcji nadwrażliwości był podejrzany kwas acetylosalicylowy – 23 osoby (68%), w tym u 4 osób zażywany przewlekłe (preparat Acard). Do innych leków z tej grupy należały: ketoprofen – 3 osoby, diclofenak – 2 osoby, naproksen – 2 osoby, ibuprofen – 1 osoba, paracetamol – 3 osoby. Paracetamol przez niektórych autorów wyodrębniany jest z grupy NLPZ. Spośród objawów nadwrażliwości dominowały objawy skórne, które występowały aż u 33 badanych osób (89%) oraz objawy ze strony układu oddechowego – 19 osób (51%). Ponadto w badanej grupie wystąpiły objawy psychiczne – 16 osób, ze strony układu krążenia – 9 osób, przewodu pokarmowego – 6 osób oraz inne objawy – 11 osób. Najczęstszymi spośród objawów skórnych były: obrzęk nacynioruchowy (21 osób), osutka plamista i plamisto-grudkowa (14 osób), osutka pokrzywkowa (11 osób). W przypadku 22 pacjentów zmianom skórnym towarzyszył świąd. Zmiany te najczęściej lokalizowały się w okolicach tułowia (14 pacjentów) lub występowały w formie uogólnionej (9 osób). Inne lokalizacje obejmowały: twarz, owłosioną skórę głowy, kończyny oraz błonę śluzową jamy ustnej. Dominującymi objawami ze strony układu oddechowego były: duszność (16 osób), wodnista wydzielina z nosa (7 osób), blokada nosa (6 osób), kaszel (5 osób), kichanie (5 osób). Ze strony przewodu pokarmowego występowały następujące objawy: ból brzucha (4 osoby), nudności i wymioty (4 osoby). Do objawów sercowo-krążeniowych należały: tachykardia (5 osób), arytmia (4 osoby), omdlenie (3 osoby), natomiast do objawów psychicznych: lęk oraz panika (5 osób), zawroty głowy (8 osób), parestezje (4 osoby). W grupie ankietowanych wystąpiły także inne objawy, do których zaliczono: pocenie się (8 osób), zmęczenie (7 osób) oraz ból mięśni i stawów (6 osób).

Wszystkie wymienione objawy ujawniały się kilka minut lub godzin po zażyciu podejrzanego leku, swoje maksimum osiągały zwykle po kilkunastu godzinach, ustępowały natomiast średnio po kilku dniach.

U 13 pacjentów reakcja polekowa ustąpiła bez leczenia, natomiast w 21 przypadkach zastosowano leczenie preparatami steroidowymi, lekami przeciwhistaminowymi lub betamimetykami.

U 24 na 37 (65%) pacjentów z nadwrażliwością na NLPZ występowały inne choroby alergiczne: astma oskrzelowa, alergiczny nieżyt nosa, alergie pokarmowe i atopowe zapalenie skóry.

Większość spośród ankietowanych (34 osoby) podawało występowanie czynników, które mogły predysponować do ujawnienia się reakcji nadwrażliwości po zastosowaniu NLPZ. Czynniki te były: infekcja wirusowa (14 osób), gorączka (9 osób), stres psychiczny (3 osoby), ból (3 osoby), błąd dietetyczny (3 osoby) oraz wysiłek fizyczny (2 osoby).

Szesnaście spośród ankietowanych osób podawało występowanie reakcji nadwrażliwości na kilka różnych leków z grupy NLPZ, jednak część chorych nie obserwowała takich reakcji.

Próba prowokacyjna stanowi najważniejsze badanie weryfikujące obecność nadwrażliwości. Wyniki tej próby pozwoliły na wyodrębnienie dwóch grup pacjentów: z dodatnim (40%) oraz ujemnym (60%) wynikiem badania. Jedynym parametrem istotnie różniącym obie grupy było całkowite stężenie IgE w surowicy krwi, które w grupie z dodatnią próbą prowokacyjną było

dwukrotnie wyższe i wynosiło 126,6 kU/l, zaś w grupie z ujemną próbą prowokacyjną 56,1 kU/l. Średnia eozynofilia krwi obwodowej w obu grupach nie różniła się znamienne i wynosiła odpowiednio 1,6% i 2,6%. Także wywiad osobniczy i rodzinny w kierunku schorzeń alergicznych nie różnicował obu grup.

Dyskusja

Obserwano wyraźną przewagę kobiet w badanej grupie. Nie są znane pewne, potwierdzone przyczyny takiej dysproporcji ze względu na pleć. Można podejrzewać, że znaczenie mają różnice w poziomie hormonów płciowych i skłonność do dysmutacji dolegliwości u mężczyzn. Wiek pacjentów z nadwrażliwością na NLPZ odpowiada codziennym obserwacjom wskazującym, że zjawisko najczęściej dotyczy osób w średnim wieku [1]. Rozkład częstości reakcji wywołanych przez poszczególne preparaty odzwierciedla częstość ich stosowania w populacji ogólnej – najczęściej przypadków nadwrażliwości na kwas acetylosalicylowy.

Najczęściej dolegliwości dotyczyły skóry oraz układu oddechowego. U części chorych obie lokalizacje występowały łącznie. Dominowały typowe, dobrze znane objawy, jak obrzęk nacynioruchowy i osutki skórne oraz duszność i wodnista wydzielina z nosa. Uwagę zwraca zgłaszanie przez część ankietowanych chorych rzadziej spotykanych objawów – ból brzucha, ból mięśni, zawroty głowy, lęk, parestezje, tachykardia i arytmia. Badaniem *ex post* trudno stwierdzić czy dolegliwości te były wywołane wprost reakcją polekową, czy też były efektem wtórnej reakcji chorego.

Znaczne rozbieżności w czasie ujawniania się objawów nadwrażliwości po zażyciu leku (od kilku minut do kilku godzin) sugerują możliwość zaangażowania odmiennych mechanizmów patofizjologicznych w poszczególnych przypadkach (reakcje IgE-zależne lub hamowanie cyklooksygenazy) [3,4]. Czas rozwoju i trwania reakcji zależy także sprawności absorpcji, dystrybucji, metabolizmu i wydzielenia leku, które zależą od uwarunkowań genetycznych i aktualnego stanu metabolicznego organizmu.

Dane o częstości występowania atopii u osób nadwrażliwych na NLPZ są rozbieżne i wahają się pomiędzy 10% a 80% [5,6]. W badanej grupie odsetek osób ze współistniejącymi schorzeniami alergicznymi i atopowymi wyniósł 65. Fakt, że u badanych z dodatnim wynikiem doustnej próby prowokacyjnej stężenie IgE było ponad dwukrotnie wyższe niż u chorych z ujemnym wynikiem tej próby można interpretować jako argument za IgE-zależnym mechanizmem reakcji u części chorych lub silniej wyrażonymi cechami towarzyszącej atopii u tych chorych.

Na podkreślenie zasługuje obserwacja, że u prawie wszystkich z badanych osób reakcje polekowe wystąpiły przy współistnieniu dodatkowych czynników wpływających na funkcje organizmu – najczęściej pospolitej infekcji wirusowej górnych dróg oddechowych i gorączki. Skłania to do uwzględnienia takich bodźców jako ewentualnych kofaktorów reakcji polekowych w badaniach nad mechanizmami nadwrażliwości na leki [7,8].

Wnioski

Kwestionariusz nadwrażliwości na leki jest cennym narzędziem w diagnostyce reakcji polekowych, jednak jego wyniki powinny być weryfikowane badaniami diagnostycznymi, ponieważ u znacznej liczby badanych, u których podejrzewa się nadwrażliwość na określony lek nie udaje się uzyskać potwierdzenia w próbie prowokacyjnej i badaniach laboratoryjnych. Sugeruje to możliwy znaczny wpływ kofaktorów, takich towarzysząca reakcja zapalna na możliwość ujawnienia się nadwrażliwości na NLPZ. Usystematyzowany wywiad jest pomocny w ich pełnej identyfikacji.

Pięmiennictwo

1. **Porębski G, Woron J, Obtulowicz K.** Nadwrażliwość na kwas acetylosalicylowy i inne niesteroidowe leki przeciwzapalne. *Terapia i Leki* 2006; 3-4: 54-59.
2. **Demoly P, Hillaire-Buys D, Blayac JP, Godard P, Michel FB, Bousquet J.** Global Burden of Drug Allergy. *ACI International*, 1999; 11/6: 201-206.
3. **Grattan CE.** Aspirin sensitivity and urticaria. *Clin Exp Dermatol.* 2003; 28: 123-127.
4. **Szczekliak A, Gryglewski RJ, Czerniawska-Mysik G.** Clinical patterns of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs and their pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol.* 1977; 60 (5): 276-284.
5. **Antepara I, Martin-Gil D, Dominguez MA, Oehling A.** Adverse drug reactions produced by analgetic drugs. *Allergol Immunopathol (Madr).* 1981; 9: 545-554.
6. **Doeglas HM.** Reactions to aspirin and food additives in patients with chronic urticaria, including the physical urticarias. *Br J Dermatol.* 1975; 93:135-144.
7. **Szczekliak A, Stevenson DD.** Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 111: 913-921;
8. **Grzelewska I.** Pokrzywkowo-obrzękowa postać nadwrażliwości na kwas acetylosalicylowy. *Pol Merk Lek.* 1998; 23: 233-237.