

Grzegorz POREBSKI  
Katarzyna PIOTROWICZ-WÓJCIK  
Ewa CZARNOBILSKA  
Krystyna OBTUŁOWICZ

Zakład Alergologii Klinicznej UJCM,  
Kraków

**Słowa kluczowe:**

- kwas acetylosalicylowy
- niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)
- anafilaksja
- nadwrażliwość na leki

**Key words:**

- acetylsalicylic acid
- non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID)
- anaphylaxis
- drug hypersensitivity

## Diagnostyka natychmiastowych reakcji nadwrażliwości na niesteroidowe leki przeciwzapalne

Niesteroidowe leki przeciwzapalne powodują różnorodne kliniczne objawy nadwrażliwości. Reakcje natychmiastowe, które stwarzają potencjalne zagrożenie życia występują w tej grupie objawów obok astmy indukowanej aspiryną, pokrzywki przewlekłej zaostrzanej przez NLPZ oraz skórnych objawów nadwrażliwości o charakterze opóźnionym. Testy prowokacyjne z lekiem są uważane za złoty standard diagnostyczny w przypadku polekowych reakcji nadwrażliwości. W pracy oceniliśmy praktyczną przydatność tych testów w rozpoznawaniu polekowych reakcji nadwrażliwości na NLPZ oraz w doborze dobrze tolerowanego leku alternatywnego. Wśród 162 chorych, u których przeprowadzono w naszym Zakładzie doustne testy prowokacji (DPT) z lekiem z grupy NLPZ pomiędzy 1. stycznia 2007 a 31. grudnia 2009, wybrano 56 pacjentów z wywiadem reakcji nadwrażliwości o charakterze natychmiastowym (ostra pokrzywka i/lub obrzęk śluzówek albo uogólnione objawy anafilaksji) po przyjęciu leków z testowanej grupy. Chorzy z innymi klinicznymi objawami nadwrażliwości na NLPZ zostali wyłączeni z badania. Doustny test prowokacji polegał na podaniu placebo, a następnie w kolejnym dniu leku badanego w stopniowo wzrastającej dawce, aż do kumulacyjnej dawki terapeutycznej. Testy wykonywano z lekiem podejrzanym o wywołanie objawów i/lub lekiem alternatywnym. Łącznie wykonano 83 doustne testy prowokacyjne z ibuprofenem, kwasem acetylosalicylowym, ketoprofenem, diklofenakiem lub paracetamolem u 56 pacjentów (43 kobiety, 13 mężczyzn, w wieku od 20 do 77 lat; średnia wieku - 47 lat). W zależności od wskazań klinicznych testowano zarówno lek podejrzan, jak i alternatywny u 13 pacjentów; lek podejrzan u 12 pacjentów oraz jedynie lek alternatywny u 31 badanych. Spośród 28 prowokacji przeprowadzonych z lekami podejrzany, stwierdzono: 10 wyników dodatnich, 16 ujemnych, zaś w dwóch przypadkach wyniki nie były jednoznaczne. U 9 z 25 (36%) chorych testowanych z lekiem podejrzany DPT potwierdził wstępne rozpoznanie nadwrażliwości na dany lek postawione na podstawie wywiadu. Wśród 55 prowokacji wykonanych z lekami alternatywnymi, stwierdzono 5 wyników dodatnich oraz 50 ujemnych. U 42 z 44 (95%) chorych testowanych z lekiem alternatywnym możliwy był dobór dobrze tolerowanego leku. Najczęściej testowany był kwas acetylosalicylowy (41 DPT). Wysoka częstość ujemnych testów prowokacyjnych z lekami alternatywnymi pozwala na dobrane dobrze tolerowanego leku z grupy NLPZ u większości badanych chorych, aczkolwiek niska częstość testów dodatnich z lekami podejrzany wskazuje na znaczną zmienność objawów polekowej nadwrażliwości o charakterze natychmiastowym lub fałszywie dodatni wywiad w kierunku badanych reakcji. Uzasadnione wobec powyższego jest włączenie w przyszłości do diagnostyki uzupełniających metod pozwalających na doprecyzowanie rozpoznania.

## Diagnosis of immediate hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) cause different clinical manifestations of hypersensitivity reactions. Immediate reactions, which are potentially life-threatening, occur in this group beside aspirin-induced asthma, aspirin exacerbated chronic urticaria and different late skin symptoms of hypersensitivity. Drug provocation tests (DPT) is considered the "gold-standard" in drug hypersensitivity diagnosis. We studied usefulness of DPT for confirming/excluding drug hypersensitivity or finding well-tolerated alternative drugs in these cases. Among 162 patients who performed DPT with NSAID in our department since 1st January 2007 till 31st December 2009, we selected 56 patients with anamnesis of immediate type of hypersensitivity reactions (acute urticaria and/or mucosal angioedema or systemic anaphylaxis) due to NSAID. Patients with other clinical symptoms of hypersensitivity to NSAID were excluded from the study. Drug provocation tests consisted of administration of placebo, followed by progressively increasing doses until thera-

Adres do korespondencji:

Zakład Alergologii Klinicznej i Środowiskowej  
Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński  
31-531 Kraków, ul. Śniadeckich 10  
Tel./Fax: 12 423 11 22

peutic cumulative dose. DPT were performed with alternative and/or culprit drug. In total, we performed 83 DPT with ibuprofen, acetylsalicylic acid, ketoprofen, diclofenac or paracetamol in 56 patients (43 F, 13 M; mean age: 47 years; 20-77 years). In dependence on clinical indications, both culprit and alternative drugs were tested in 13 patients, only culprit drug in 12 patients and only alternative drug in 31 patients. Among 28 provocations performed with culprit drugs: 10 were positive, 16 negative and in 2 results were doubtful. In 9 of 25 (36%) patients tested with culprit drugs DPT confirmed presumptive diagnosis of hypersensitivity to this drug. Among 55 provocations performed with alternative drugs: 5 were positive and 50 negative. For 42 of 44 (95%) patients tested with alternative drugs we were able to find a well-tolerated drug. The most often tested culprit drugs was acetylsalicylic acid (41 DPT). The high prevalence of negative tests with alternative drugs allow to find well-tolerated therapy for patients, however the low prevalence of positive tests with culprit drugs suggest high variability of studied immediate hypersensitivity reactions or false positive anamnesis and further employment of complementary diagnostic methods.

## Wstęp

Kwas acetylosalicylowy, ibuprofen, diklofenak, ketonal i inne NLPZ są lekami zajmującymi pierwsze miejsce w statystykach preskrypcji lekarskich [1]. Wiele z nich jest również łatwo dostępnych bez recepty poza obrotem aptecznym. Według danych z monitorowania rynku farmaceutycznego Polacy wydają na te leki blisko 4 mld złotych rocznie. Równocześnie NLPZ są najczęstszą przyczyną niepożądanych reakcji polekowych o typie nadwrażliwości [2,3]. U części chorych na astmę oskrzelową i przewlekłą pokrzywkę idiopatyczną wywołują zaostrzenia. Powodują także reakcje o charakterze natychmiastowym w postaci obrzęków, pokrzywki, a nawet wstrząsu anafilaktycznego, których częstość w populacji ogólnej sięga 0,03% [4], co oznacza, że w Polsce zagrożonych jest nimi kilkadziesiąt tysięcy osób, szczególnie tych, które stosują NLPZ bez wiedzy i nadzoru lekarskiego. Ten różnorodny obraz kliniczny nadwrażliwości na NLPZ znalazł odzwierciedlenie w klasyfikacji zaproponowanej przez Stevensona i Szczeklika w 2001 roku [5]. Zaproponowano w niej wyróżnienie obok chorych z astmą aspirynową lub przewlekłą pokrzywką zaostrzaną przez NLPZ, grupy pacjentów bez choroby współistniejącej reagujących pokrzywką lub anafilaksją na jeden lub kilka leków z grupy NLPZ. Bardzo zbliżona klasyfikacja reakcji nadwrażliwości na NLPZ – wstępnie zaprezentowana podczas *Drug Hypersensitivity Meeting 4* w kwietniu bieżącego roku – jest obecnie przygotowywana przez grupę roboczą Europejskiej Akademii Alergii i Immunologii Klinicznej. Jak wspomniano powyżej, w porównaniu z pacjentami chorującymi na astmę oskrzelową lub pokrzywkę przewlekłą zaostrzaną przez NLPZ, chorzy z natychmiastowymi reakcjami po NLPZ są zdecydowanie mniej liczną grupą, jednocześnie słabiej poznana i opisana, pomimo, że objawy nadwrażliwości polekowej w niej występujące są szczególnie niebezpieczne.

W niniejszej pracy oceniliśmy praktyczną przydatność doustnych testów prowokacyjnych, uznawanych aktualnie za „złoty standard” diagnostyczny [6] w rozpoznawaniu natychmiastowych reakcji nadwrażliwości na NLPZ oraz w doborze dobrze tolerowanego leku alternatywnego.

## Materiał i metody

Wstępnej retrospektywnej analizie poddano dane uzyskane z badań diagnostycznych 162 chorych z podejrzeniem nadwrażliwości na NLPZ, u których przeprowadzono doustne testy prowokacji (DPT) z lekiem z grupy NLPZ w naszym Zakładzie w okresie od 1. stycznia 2007 do 31. grudnia 2009. Spośród tej grupy wyłoniono 56 pacjentów ze stwierdzoną w wywiadzie reakcją nadwrażliwości o charakterze natychmiastowym (ostra pokrzywka i/lub obrzęk śluzówek albo uogólnione objawy anafilaksji) po przyjęciu leków z grupy NLPZ. Chorzy z innymi klinicznymi objawami nadwrażliwości na NLPZ zostali wyłączeni z analizy.

W badanej grupie znalazło się 43 kobiety i 13 mężczyzn, w wieku od 20 do 77 lat; średnia wieku - 47 lat.

Doustne testy prowokacyjne były wykonywane w oparciu o zalecenia Europejskiej Akademii Alergii i Immunologii Klinicznej [6,7]. W pierwszym dniu testu podawano placebo, a w kolejnych lek/leki badane w stopniowo wzrastającej dawce, aż do osiągnię-

cia kumulacyjnej dawki terapeutycznej. Stan chorych monitorowano wskaźnikami spirometrycznymi oraz wykonywano standaryzowany zapis obserwowanych objawów klinicznych. W przypadku wystąpienia klinicznych cech reakcji nadwrażliwości polekowej przerywano podawanie leku testowanego. W razie obecności nasilonej reakcji stosowano rutynowe leczenie objawowe. Testy wykonywano z lekiem podejrzanym o wywołanie objawów i/lub lekiem alternatywnym.

## Wyniki

Łącznie u 56 pacjentów wykonano 83 doustne testy prowokacyjne z różnymi lekami z grupy NLPZ. U części badanych wykonywano testy z kilkoma lekami alternatywnymi, u dwóch chorych z dwoma różnymi lekami podejrzanymi na podstawie wywiadu. W tabeli I. wymieniono testowane substancje z uwzględnieniem wyników uzyskanych w DPT. Najczęściej stosowanym lekiem był kwas acetylosalicylowy (41 DPT), a następnie z podobną częstością testowano paracetamol, diklofenak i ketoprofen (po 9 DPT) oraz ibuprofen (7 DPT). Sporadycznie do testów wykorzystywano inne leki: nimesulid, meloksikam, naproksen. Odzwierciedla to częstość stosowania wymienionych leków w badanej populacji. W przypadku kwasu acetylosalicylowego 11 z 30 wykonanych testów dało wynik dodatni (37%), dla pozostałych leków dodatni DPT obserwowano w pojedynczych przypadkach (paracetamol, diklofenak), dwukrotnie (ketoprofen) lub wcale (ibuprofen, nimesulid, meloksikam, naproksen). Dwukrotnie w DPT z diklofenakiem i ketoprofenem obserwowano niecharakterystyczne reakcje, które nie zostały jednoznacznie zakwalifikowane jako ujemne lub dodatnie (wynik wątpliwy).

W zależności od wskazań klinicznych i sytuacji danego pacjenta testowano jedynie lek podejrzanym (12 badanych), zarówno lek podejrzanym, jak i alternatywnym (13 badanych) lub jedynie lek alternatywnym (31 badanych). Wyniki zaprezentowane zostały w tabeli II. Wśród 28 prowokacji przeprowadzonych z lekami podejrzanymi, stwierdzono: 10 wyników dodatnich, 16 ujemnych, zaś w dwóch przypadkach wyniki nie były jednoznaczne (tabela II). U 9 z 25 chorych testowanych z lekiem podejrzanym DPT potwierdził wstępne rozpoznanie nadwrażliwości na dany lek postawione na podstawie wywiadu, co stanowi 36% badanych w tej grupie. U jednego chorego testowano dwa różne leki podejrzane w wywiadzie - w obu przypadkach uzyskując dodatni DPT. Z kolei wśród 55 prowokacji wykonanych z lekami alternatywnymi, stwierdzono 5 wyników dodatnich oraz 50 ujemnych. U 42 z 44 (95%) chorych testowanych z preparatem alternatywnym możliwy był dobór dobrze tolerowanego leku.

## Dyskusja i wnioski

W odróżnieniu od szeroko opisanych w piśmiennictwie astmy aspirynowej i przewlekłej pokrzywki zaostrzanej aspiryną reakcje natychmiastowej nadwrażliwości po NLPZ są stosunkowo słabo poznany zjawiskiem. Nasza praca stanowi próbę poszerzenia wiedzy na ich temat wykraczającą poza spotykane zwykle opisy pojedynczych przypadków.

W wynikach zwraca uwagę w pierwszej kolejności fakt, że

**Tabela I**  
**Wyniki DPT z uwzględnieniem leków testowanych w badaniu.**  
**Results of DPT according to the drugs tested in the study.**

lek	dodatni wynik DPT	ujemny wynik DPT
kwas acetylosalicylowy	11	30
paracetamol	1	8
diklofenak*	1	8
ibuprofen	0	7
ketoprofen*	2	7
inne**	0	6
łącznie	15	66

\* 2 DPT - wynik wątpliwy

\*\*3 DPT z nimesulidem, 2 DPT z meloksykamem,

1 DPT z naproksenem

jedynie u około 36% chorych zgłaszających się z podejrzeniem natychmiastowej reakcji po NLPZ w wywiadzie udaje się potwierdzić taką nadwrażliwość na testowany lek przy pomocy DPT. Wynikać to może z fałszywie dodatniego wywiadu spowodowanego agrawacją przez pacjentów niecharakterystycznych dolegliwości występujących koincydentalnie w okresie przyjmowania leku z grupy NLPZ, ale też realnym wystąpieniem istotnych objawów – nie związanych jednak z reakcją polekową (osutki skórne w okresie infekcji wirusowej). Z kolei sam DPT może być fałszywie ujemny i nie wykrywać zaistniałej w przeszłości reakcji, ponieważ do jej wygenerowania w warunkach klinicznych potrzebne są kofaktory, których istnienia i znaczenia jeszcze nie znamy, ale możemy podejrzewać na podstawie analogii z dobrze udokumentowanymi zjawiskami znacznie częstszego w porównaniu z populacją ogólną występowania reakcji nadwrażliwości na sulfonamidy u osób zakażonych wirusem HIV albo wyjątkowo częstych reakcjach alergicznych na amoksyliny przy współistniejących zakażeniach wirusem EBV. Nie bez znaczenia może być także czas, który upłynął od wystąpienia reakcji nadwrażliwości na NLPZ do wykonania DPT. Podejrzewa się, że reakcje te – w odróżnieniu od astmy aspirynowej i przewlekłej pokrzywki związanych z zaburzeniem szlaku metabolizmu eikozanoidów [8] – są „lekowo-swoiste, niezależne od hamowania cyklooksygenazy-1 (COX-1) i prawdopodobnie mediowane immunologicznie” [9,10], choć ich mechanizm nie został dotąd zadowalająco wyjaśniony. Zatem długi czas od ostatniej ekspozycji na dany lek może spowodować wygaszenie lub znaczne osłabienie reaktywności.

Ze względu na ograniczoną liczbę testowanych u pojedynczego chorego leków trudno wypowiadać się jednoznacznie na temat krzyżowości reakcji pomiędzy różnymi NLPZ u badanych. U jednego chorego stwierdzono dodatnie testy prowokacyjne z dwoma różnymi NLPZ, z drugiej strony u innych badanych możliwe było dobranie bezpiecznego alternatywnego NLPZ, pomimo dodatniego DPT z lekiem podejrzanym. Jednak jako leki alternatywne testowano często preparaty o niskim wskaźniku hamowania cyklooksygenazy (paracetamol), a także wybiórcze lub preferencyjne inhibitory COX-2 (nimesulid, meloksykam), dlatego wnioskowanie na tej podstawie o reaktywności krzyżowej lub hipote-

**Tabela II**  
**Wyniki DPT z lekiem podejrzanym i alternatywnym.**  
**Results of DPT with culprit and alternative drugs.**

	Liczba chorych testowanych z lekiem		
	Podejrzanym 12	Podejrzanym i alternatywnym 13	Alternatywnym 31
dodatni DPT	4	6*	1
ujemny DPT	9	7	13

\*dodatkowo w dwóch DPT - wynik wątpliwy

tycznym mechanizmie natychmiastowych reakcji po NLPZ jest przedwczesne. Warto zwrócić uwagę, że paracetamol – uważany za lek bardzo bezpieczny w aspekcie wywoływania reakcji nadwrażliwości – wywołał dodatnią reakcję w teście prowokacyjnym u jednego z badanych. Nie można zatem wykluczyć a priori możliwości wystąpienia reakcji nadwrażliwości po przyjęciu tego leku w populacji chorych z natychmiastowymi reakcjami nadwrażliwości na NLPZ.

W konkluzji stwierdzić można, że wysoka częstość ujemnych testów prowokacyjnych z lekami alternatywnymi pozwala na dobranie dobrze tolerowanego preparatu z grupy NLPZ u większości badanych chorych. Niska częstość testów dodatnich z lekami podejrzany wskazuje na znaczną zmienność objawów polekowej nadwrażliwości o charakterze natychmiastowym lub fałszywie dodatni wywiad w kierunku badanych reakcji, co uzasadnia poszukiwanie uzupełniających metod diagnostycznych pozwalających na doprecyzowanie rozpoznania.

#### Piśmiennictwo

1. National Centre for Health Statistics Health, United States, With Chartbook on Trends in the Health of Americans, Hyattsville, Maryland, 2005.
2. Woron J, Porębski G, Obtulowicz K, Korbut R i wsp. Problem nadwrażliwości na niesteroidowe leki przeciwzapalne w praktyce klinicznej. *Problemy Terapii Monitorowanej* 2007; 18:16- 18.
3. Porębski G, Woron J, Obtulowicz K. Nadwrażliwość na kwas acetylosalicylowy i inne niesteroidowe leki przeciwzapalne. *Terapia i Leki* 2006; 3-4: 54-56.
4. Rainsford KD (ed.) *Aspirin and Related Drugs*. Taylor & Francis, London and New York, 2004.
5. Stevenson DD, Sanchez-Borges M, Szczeklik A. Classification of allergic and pseudoallergic reactions to drugs that inhibit cyclooxygenase enzymes. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87, 177-80.
6. Nizankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Mastalerz L i wsp. EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. *Allergy* 2007; 62: 1111.
7. Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, Brockow K, Pichler W, Demoly P. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003; 58: 854-863
8. Mastalerz L, Setkowicz M, Sanak M, Szczeklik A. Hypersensitivity to aspirin: Common eicosanoid alterations in urticaria and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113: 771-774.
9. Szczeklik A, Nizankowska-Mogilnicka E, Sanak M. Hypersensitivity to Aspirin and Other NSAIDs: Mechanism, Clinical Presentation and Management; in Pichler W (ed.): *Drug Hypersensitivity*, Basel, Karger, 2007.
10. Gollapudi R, Teirstein P, Stevenson D et al. Aspirin Sensitivity: Implications for Patients With Coronary Artery Disease. *JAMA* 2004; 294: 3017-3019.