

PRACA REDAKCYJNA

Joanna Glück

Nadwrażliwość na niesteroidowe leki przeciwzapalne

Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs

Z Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych, Alergologii
i Immunologii Klinicznej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego



Joanna Glück
adiunkt w Katedrze
i Klinice Chorób
Wewnętrznych, Alergologii
i Immunologii Klinicznej
Śląskiego Uniwersytetu
Medycznego

STRESZCZENIE

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) należą do najczęściej stosowanych środków medycznych. Charakteryzują się licznymi groźnymi działaniami niepożądanymi i mogą wywoływać nadwrażliwość. W pracy przedstawiono zarys historyczny nadwrażliwości na NLPZ, aktualny podział reakcji nadwrażliwości, ich patomechanizm, obraz kliniczny i ogólne zasady rozpoznawania nadwrażliwości na NLPZ. Podano również zalecenia dotyczące postępowania u chorych nadwrażliwych na NLPZ.

Słowa kluczowe: astma

oskrzelowa, cyklooksygenaza, niesteroidowe leki przeciwzapalne, nadwrażliwość, pokrzywka/obrzęk naczynioruchowy

ABSTRACT

Nonsteroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are one of the most frequently prescribed group of medicines. Their safety profile is poor as they can induce several dangerous side effects and hypersensitivity. In this paper historical aspects, an up-to-date classification of hypersensitivity reactions, patomechanism, clinical presentation and diagnostic procedures have been described. Management of patients sensitive to NSAIDs has been discussed, as well.

Key words: bronchial asthma, cyclooxygenase, nonsteroid anti-inflammatory drugs, hypersensitivity, urticaria/angioedema

Wykaz skrótów:

AERD – choroba układu oddechowego nasilająca się pod wpływem aspiryny (*aspirin-exacerbated respiratory disease*)
ASA – kwas acetylosalicylowy
AGEP – ostra uogólniona osutka krostkowa (*acute generalized exanthematous pustulosis*)
COX – cyklooksygenaza
DRESS – zespół nadwrażliwości na leki z eozynofilią (*drug hypersensitivity syndrome with eosinophilia*)

EAACI – Europejska Akademia Alergologii i Immunologii Klinicznej (*European Academy of Allergy and Clinical Immunology*),

ENDA – Grupa Robocza Nadwrażliwości na Leki (*European Network for Drug Allergy*)

LTC₄ – leukotrien cysteinylowy C₄

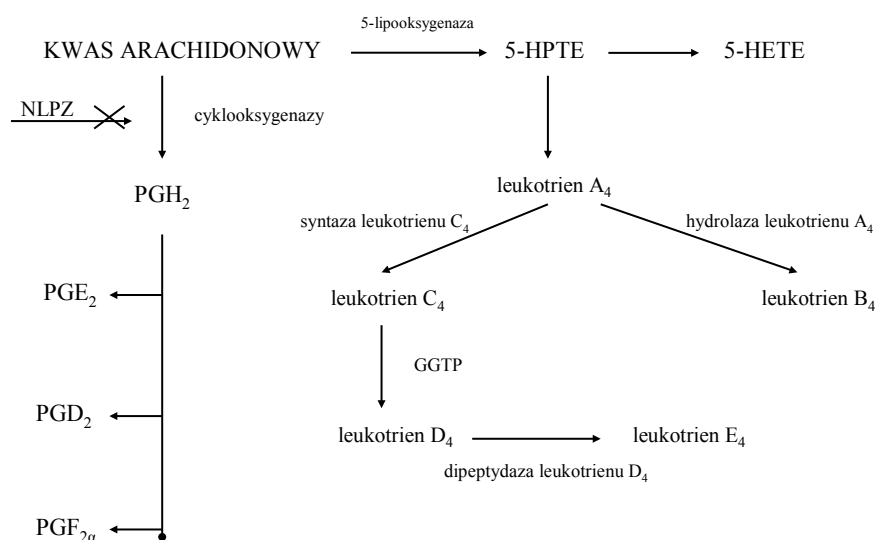
NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne

PGE₂ – prostaglandyna E₂

PTA – Polskie Towarzystwo Alergologiczne

Th – limfocyty pomocnicze (*T helper*)

TNF – czynnik martwicy guza (*tumor necrosis factor*)



Ryc. 1 Przemiana kwasu arachidonowego (na podstawie [15])

Nadwrażliwość na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) stanowi istotny problem medyczny o coraz większym rozmiarze. Leki te wykazują dużą skuteczność przeciwbólową, przeciwzapalną i przeciwgorączkową. Podstawowy mechanizm działania opiera się na zahamowaniu aktywności cyklooksygenazy 1 i 2. Są stosowane powszechnie, a ze względu na dostępność wielu preparatów bez recepty często są nadużywane lub przyjmowane w niedozwolonych dawkach. Zdarza się również, że jednocześnie jest przyjmowanych kilka preparatów niesteroidowych leków przeciwzapalnych z różnych grup. Leki posiadają wiele działań niepożądanych, przy czym niektóre z nich, takie jak krwawienie przewodu pokarmowego, czy uszkodzenie szpiku, są bardzo groźne i mogą stanowić nawet zagrożenie dla życia. Do działań niepożądanych, które także mogą prowadzić do zgonu, zalicza się również reakcje nadwrażliwości alergicznej i niealergiczej.

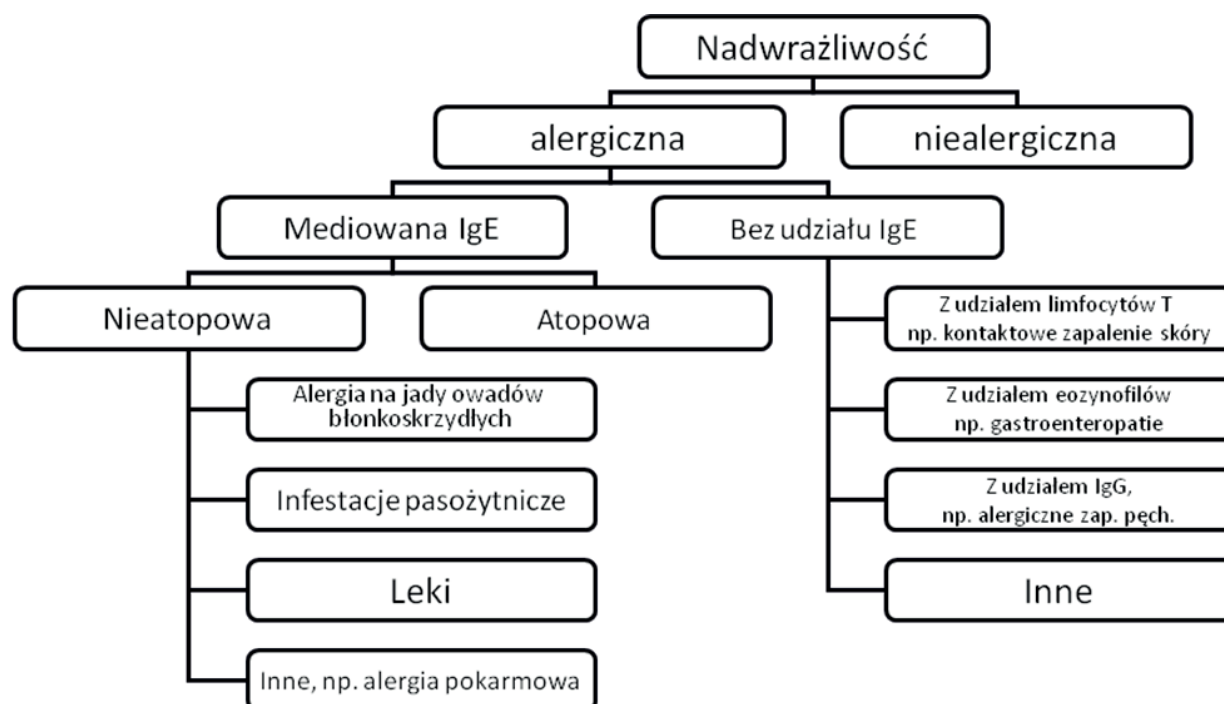
Zarys historii nadwrażliwości na leki z grupy NLPZ

Już w 1550 roku p.n. e. w egipskich zwojach opisano właściwości lecznicze kory wierzby (*Salix sp.*). Wyciąg z tego źródła był zalecany przez Hipokratesa, Pliniusza Starszego i Aulusa Corneliusa Celsusa. Jednak dopiero w 1897 r. zsyntetyzowano kwas acetylosalicylowy. Dokonał tego Felix Hofman w firmie Friedrich Bayer & Co. Bardzo szybko, bo już po pięciu latach, w 1902 roku Juliusz Hirschberg opisał przypadek ostrego obrzęku naczynioruchowego po zażyciu aspiryny [1], a w 1911 roku opisano skurcz oskrzeli wywołany tym lekiem [2]. W 1922 roku Fernand Widal i wsp. opisali związek między występowaniem nadwrażliwości na aspirynę a astmą i polipowatością błony śluzowej nosa i zatok [3]. Pod koniec lat 60. Samter i Beers ponownie opisali ten zespół, zwany czasami triadą Mastera [4, 5]. Dopiero jednak w 1971 r. John Vane odkrył mechanizm działania kwasu acetylosalicylowego

i innych NLPZ, polegający na zahamowaniu enzymu cyklooksygenazy (COX) (ryc. 1) [6]. Cyklooksygenaza jest enzymem uczestniczącym w metabolizmie kwasu arachidonowego do prostaglandyn, tromboksanu i prostacyklin. W kolejnych latach 7. dziesięciolecia XX wieku zespół badaczy pod kierownictwem Andrzeja Szczeklika, zainspirowany odkryciem dokonany przez Vane'a, zaproponował teorię dotyczącą mechanizmu wywoływania nadwrażliwości pod wpływem NLPZ. Badacze ci wykazali związek między zahamowaniem aktywności enzymu cyklooksygenazy (COX) przez kwas acetylosalicylowy i inne NLPZ a występowaniem napadów astmy [7, 8]. Zjawisko to nazwano „hipotezą cyklooksygenazową”. W następnych dziesięcioleciach odkryto szereg innych zaburzeń w metabolizmie kwasu arachidonowego uczestniczących w patomechanizmie nadwrażliwości na NLPZ, w tym nadmierne wytwarzanie leukotrienów cysteinylowych czy niedobór lipoksyn.

W latach 50. Halpern i Holzer, prawdopodobnie jako pierwsi, opisali przypuszczalny mechanizm nadwrażliwości na pojedynczą grupę NLPZ, na pochodne pyrazolonów [9]. Autorzy sugerowali, że w reakcji tej uczestniczą „reaginy”, które pod koniec lat 60. zidentyfikowano jako immunoglobuliny E [10, 11].

Opracowano szczegółowe schematy postępowania diagnostycznego w nadwrażliwości niealergiczej na NLPZ i ustalono międzynarodowe wytyczne [12, 13]. W ostatnim roku podsumowano dotychczasowe zalecenia diagnostyczne i terapeutyczne w nadwrażliwości na NLPZ opracowane przez EAACI i Grupę Roboczą Nadwrażliwości na Leki (*European Network for Drug Allergy, ENDA*) [13]. Mimo to ciągle wielu chorych nie jest świadomych, że występuje u nich nadwrażliwość na powszechnie stosowane leki przeciwbólowe i że ich przyjmowanie może stanowić dla nich zagrożenie. Nadal spotyka się lekarzy, którzy nie dają chorym odpowiednich zaleceń, np. zabraniając chorym z nadwrażliwością na



Ryc. 2 Aktualny podział reakcji nadwrażliwości wg Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej (na podstawie [14]).

NLPZ stosowania wszystkich leków przeciwbólowych, w tym również leków słabo wpływających na COX lub stosując ten zakaz np. u wszystkich chorych na astmę, niezależnie od tego czy występuje, czy też nie, nadwrażliwość. Z drugiej strony chorym z rozpoznaną nadwrażliwością na NLPZ nierzadko błędnie podaje się te leki, tłumacząc, że np. (cytat) „nie zawierały w swoim składzie kwasu acetylosalicylowego”(!), stwarzając przez to zagrożenie życia i zdrowia. Zdarzenia te skłaniają do tego, aby dokładnie przedstawić aktualny stan wiedzy na temat nadwrażliwości na NLPZ.

Podział reakcji nadwrażliwości

Zgodnie z aktualnie obowiązującą nomenklaturą zaproponowaną w 2001 r. przez Europejską Akademię Alergologii i Immunologii Klinicznej (*European Academy of Allergy and Clinical Immunology*, EAACI) jako reakcję nadwrażliwości uznaje się obiektywnie powtarzalne objawy wywołane ekspozycją na określony bodziec w dawce tolerowanej przez inne osoby [14]. Ze względu na patomechanizm nadwrażliwość dzieli się na alergiczną, w której stwierdza się mechanizm immunologiczny lub udział czynników immunologicznych jest bardzo prawdopodobny, i niealergiczną, w której mechanizm immunologiczny został wykluczony. W ramach nadwrażliwości alergiczej wyróżnia się kolejno nadwrażliwość zależną od immunoglobuliny E, w tym atopową i nieatopową oraz nadwrażliwość niezależną od immunoglobuliny E (ryc. 2), w patomechanizmie której uczestniczą liczne komórki, takie jak limfocyty pomocnicze, cytotoksyczne, eozynofile, neutrofile.

Patomechanizm nadwrażliwości na NLPZ

Nadwrażliwość na leki z grupy NLPZ ma różny patomechanizm. Nadwrażliwość na NLPZ może być alergiczną z udziałem IgE nieatopowa (np. nadwrażliwość typu natychmiastowego na metamizol i inne pochodne z grupy pyrazolonów), alergiczną bez udziału IgE (np. reakcje skórne o charakterze nadwrażliwości typu opóźnionego na liczne NLPZ) i niealergiczną (np. nadwrażliwość na NLPZ przebiegająca jako choroba układu oddechowego, nasilająca się pod wpływem aspiryny; AERD)

1. Nadwrażliwość niealergiczną na NLPZ

NLPZ blokują działanie cyklooksygenazy uczestniczącej w metabolizmie kwasu arachidonowego. Kwas ten powstały z fosfolipidów może ulegać przemianie do prostaglandyn, tromboksanów i prostacykliny. Zablockowanie przemiany kwasu arachidonowego prowadzi do zmniejszonego wytwarzania prostaglandyny PGE₂, a przez to do aktywacji innych szlaków zapalnych, m.in. poprzez zwiększenie miejscowego i systemowego wytwarzania leukotrienów cysteinylowych [15]. Wykazano, że u podstaw rozwoju nadwrażliwości na NLPZ leżą również zaburzenia lipooksygenowego szlaku przemiany kwasu arachidonowego. Obserwowano zwiększone wydalanie z moczem leukotrienów oraz zwiększoną ekspresję syntazy LTC₄ i receptorów dla leukotrienów cysteinylowych w drogach oddechowych [16]. Opisano również polimorfizmy dla wielu genów związanych z przemianą kwasu arachidonowego występujące u chorych na AERD [17, 18]. Patomechanizm ten dotyczy choroby układu oddechowego nasilającej się pod wpływem aspiryny

(*aspirin-exacerbated respiratory disease, AERD*), pokrzywki/obrzęku naczynioruchowego nasilających się pod wpływem NLPZ (*NSAIDs-exacerbated urticaria/angioedema*) i prawdopodobnie pokrzywki/obrzęku naczynioruchowego wywoływanych przez liczne NLPZ (*multiple NSAIDs-induced urticaria/angioedema*) [13].

2. Nadwrażliwość z udziałem IgE

Nadwrażliwość ta w części przypadków przebiega zgodnie z pierwszym typem nadwrażliwości według Gella i Coombsa, dawniej określanej jako nadwrażliwość anafilaktyczna. U chorych stwierdza się obecność przeciwciał klasy IgE przeciw niektórym lekom z grupy NLPZ związanych z receptorem wysokiego powinowactwa dla IgE na powierzchni komórek tucznych. Po podaniu leku dochodzi do mostkowego wiązania z dwiema sąsiednimi cząsteczkami IgE i pobudzenia komórek tucznych, które ulegają degranulacji z uwolnieniem licznych preformowanych mediatorów, takich jak histamina, tryptaza i innych mediatorów (leukotrienów, prostaglandyn) syntetyzowanych *de novo* pod wpływem tej reakcji. Opisany mechanizm dotyczy przede wszystkim leków z grupy pyrazolonów (np. metamizolu) i prawdopodobnie dla innych pojedynczych leków z grupy NLPZ wywołujących objawy sugerujące typ nadwrażliwości zależnej od IgE [9, 19]. Jednak nie dla wszystkich leków wywołujących objawy typowe dla reakcji anafilaktycznych udało się wykazać obecność swoistych IgE [20]. Leki te być może powodują bezpośrednią degranulację komórek tucznych lub doprowadzają do niej z wykorzystaniem innego mechanizmu, np. działania haptenu związanego z nośnikiem [21].

3. Nadwrażliwość typu opóźnionego

Ten typ nadwrażliwości przebiega według IV typu reakcji opisanego przez Gella i Coombsa, czyli z udziałem limfocytów T. Aktualnie reakcję tę dzieli się dodatkowo na cztery podtypy (IVa - IVd) w zależności od rodzaju uczestniczących w nich komórek [22]. W typie IVa uczestniczą limfocyty Th1 wydzielające m.in. interferon gamma i TNF-alfa i pobudzone monocyty/makrofagi. Mechanizm ten łącznie z mechanizmem IVc uczestniczy w wywoływaniu objawów kontaktowego zapalenia skóry. W typie IVb odpowiedzialnym za objawy osutki płamisto-grudkowej zaangażowane są limfocyty typu Th2 produkujące IL-4, IL-5, IL-13 i granulocyty kwasochłonne. Typ IVc to reakcje cytotosyczne z udziałem limfocytów CD4+ i CD8+, występujące w osutkach płamisto-grudkowych, pęcherzowych i w kontaktowym zapaleniu skóry oraz w zmianach narządowych, np. w zapaleniu nerek. W typie IVd wykazano udział granulocytów obojętno-chłonnych, jak np. w AGEP.

Obraz kliniczny nadwrażliwości na NLPZ

Obraz kliniczny nadwrażliwości na NLPZ zależy od wymienionych czynników:

- czasu pojawienia się objawów (ostre lub opóźnione),
- liczby leków z grupy NLPZ wywołujących objawy (wszystkie NLPZ, liczne NLPZ, pojedyncze NLPZ),
- obecności przewlekłej choroby układu oddechowego lub skóry, której objawy nasilają się pod wpływem NLPZ lub brak tych chorób,
- rodzaju wywoływanych objawów.

Obecnie wyróżnia się 5 typów obrazów klinicznych nadwrażliwości na NLPZ, uwzględniających wymienione powyżej elementy: [13]

1. Choroba układu oddechowego nasilająca się pod wpływem aspiryny (*aspirin-exacerbated respiratory disease, AERD*).
2. Pokrzywka/obrzęk naczynioruchowy nasilające się pod wpływem NLPZ (*NSAIDs-exacerbated urticaria/angioedema*).

Wymienione dwa pierwsze typy nadwrażliwości określa się łącznie jako nadwrażliwość typu krzyżowego na NLPZ ze względu na to, że chorzy reagują krzyżowo na wszystkie NLPZ hamujące aktywność COX [13].

1. Pokrzywka/obrzęk naczynioruchowy wywoływane przez liczne NLPZ (*multiple NSAIDs-induced urticaria/angioedema*).
2. Reakcje wywołwane przez pojedynczy NLPZ (*single NSAID-induced reaction*).
3. Reakcje opóźnione na NLPZ.

1. Choroba układu oddechowego nasilająca się pod wpływem aspiryny (*aspirin-exacerbated respiratory disease, AERD*)

Choroba układu oddechowego nasilająca się pod wpływem aspiryny (AERD) stanowi odrębną jednostkę kliniczną. Wcześniej, w celu określenia tej choroby, stosowano wiele innych nazw, takich jak astma indukowana aspiryną, astma aspirynowa, astma z nadwrażliwością na aspirynę, astma z nietolerancją aspiryny, triada Widala, zespół Samtera. Ze względu jednak na to, że wykazano, że choroba ta charakteryzuje się utrzymującym się przewlekłym stanem zapalnym górnych i dolnych dróg oddechowych, a stosowanie leków z grupy NLPZ jedynie pogarsza przebieg tej choroby, aktualnie zaleca się właśnie nazwę choroba układu oddechowego nasilająca się pod wpływem aspiryny [23]. Częstość występowania AERD w populacji osób zdrowych wynosi od 0,3–0,6%, a wśród dorosłych chorych na astmę oskrzelową 3–21%. Tak duży rozrzut wartości wynika z odrębności zastosowanych metod badawczych [24, 25]. AERD występuje około 2,5-krotnie częściej u kobiet [26]. Historia naturalna tej choroby ma charakterystyczny przebieg. Zwykle zaczyna się w 3. lub 4. dekadzie życia (średnio w 29 roku życia \pm 12,5 lat) od przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa lub przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok obocznych. Występuje nasilony wodnisty wyciek z nosa i uczucie blokady („zatkania”) nosa. Chorzy mają często wrażenie przewlekającego się przeziębienia. Zwykle

pod 2–3 latach rozpoznawana jest astma oraz pojawia się nadwrażliwość na wcześniej dobrze tolerowane leki z grupy NLPZ. Objawy nadwrażliwości występują zwykle po 15–20 minutach po przyjęciu leków jako nagły skurcz oskrzeli o różnym nasileniu od łagodnej duszności do stanu zagrażającego asfiksją, zazwyczaj z równoczesnym wodnistym wyciekaniem z nosa i uczuciem blokady. Opisywane są również takie objawy jak kichanie, łzawienie, świąd, obrzęk okolic oczodołu, drobna osutka typu „rush” i rumień twarzy, karku i rzadko powierzchni dłoniowych rąk i podeszwowych stóp.

W AERD astma ma zwykle ciężki przebieg, nawet pomimo niestosowania żadnych leków z grupy NLPZ. U około 50% chorych na astmę stanowiącą część zespołu AERD konieczne jest systemowe podawanie glikokortykosteroidów. Zaostrzenia astmy występują częściej niż u chorych na astmę bez nadwrażliwości na NLPZ.

U większości chorych na AERD występują liczne eozynofilowe polipy błony śluzowej nosa i zatok obocznych. Polipy te mogą wypełniać całe jamy zatok nosowych, są uporczywe i mają tendencje do odrastania. Mogą doprowadzać do zniszczenia struktur kostnych. U chorych na AERD często wielokrotnie wykonywane są polipektomie. Występuje utrata powonienia.

Rozpoznanie stawiane jest na podstawie danych z wywiadu wskazujących na nadwrażliwość i testu doustnej prowokacji kwasem acetylosalicylowym w łącznej dawce do 500 mg z kontrolą placebo [12]. Proponowane badania *in vitro*, takie jak test uwalniania sulfidoleukotrienów z leukocytów krwi obwodowej, cytometryczny test aktywacji bazoofilów, test oceny wytwarzania kwasu 15-hydroksyeikozatetrowego (15-HETE; ASPITest) nie są zalecane do rutynowego stosowania i wymagają dalszej oceny ich przydatności klinicznej [27–31].

Zalecenia dla chorych na AERD są następujące (tab. 1–3):

- Unikanie stosowania wszystkich leków z grupy nieselektywnych inhibitorów COX, z dominującym hamowaniem aktywności COX-1. Ze względu na prawie 100% reaktywność krzyżową chorym z wykazaną na podstawie wywiadu lub badań diagnostycznych nadwrażliwością niealergiczną na kwas acetylosalicylowy zabrania się stosowania wszystkich nieselektywnych NLPZ.
- Leki słabiej hamujące syntezę prostaglandyn (np. acetaminofen, czyli paracetamol) są zwykle dobrze tolerowane przez większość chorych na AERD. Zaleca się przeprowadzeniu testu doustnej prowokacji przed zleceniem regularnego stosowania tego leku [13]. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Alergologicznego dopuszcza podawanie tego leku w dawce do 1000 mg na dobę z zastrzeżeniem, że u części chorych acetaminofen może wywołać reakcje nadwrażliwości [32].
- Większość chorych (86–96%) na AERD dobrze toleruje leki preferencyjnie hamujące COX-2, takie

jak meloksykam i nimesulid [13, 33, 34]. Podawane w większych dawkach mogą jednak wywołać objawy nadwrażliwości. Wybiórcze inhibitory COX-2 (koksyby) są zwykle dobrze tolerowane.

- Dopuszczalne jest stosowanie łagodnie działających leków przeciwbólowych, takich jak salicylan choliny, benzydamina, salicylamid.
- Zalecenia o dozwolonych lekach powinny być wydawane przez lekarza ostrożnie, po szczegółowym poinformowaniu chorego o ryzyku związanym z ich przyjmowaniem.
- Konieczna jest edukacja chorego oraz wydanie mu pisemnej informacji o lekach dozwolonych i przeciwwskazanych.
- Leczenie chorób przewlekłych, stanowiących tło dla AERD, czyli astmy, nieżyty nosa oraz polipów nosa i zatok obocznych nosa jest takie samo jak zalecane u chorych bez nadwrażliwości na NLPZ.

2. Pokrzywka/obrzęk naczynioruchowy nasilające się pod wpływem NLPZ (NSAIDs-exacerbated urticaria/angioedema)

Jednostkę tę rozpoznaje się u chorych na przewlekłą pokrzywkę i/lub obrzęk naczynioruchowy, których objawy nasilają się po podaniu leku z grupy NLPZ. Choroba podstawowa utrzymuje się niezależnie od stosowania NLPZ. Po podaniu leku nasilenie pokrzywki/obrzęku naczynioruchowego występuje zwykle po 1–4 godzinach, ale może pojawić się już po 15 minutach lub dopiero po 24 godzinach i ustępuje zwykle w ciągu kilku godzin, ale mogą utrzymywać się nawet przez kilka tygodni [13]. Nie u wszystkich chorych podany lek wywołuje obrzęk naczynioruchowy, ale czasami nasila wyłącznie objawy istniejącej pokrzywki. Nadwrażliwość na NLPZ stwierdza się w 22–50% przypadków pokrzywki przewlekłej [35]. Istotne jest, że u części chorych obserwuje się po kilku latach ustępowanie nadwrażliwości na NLPZ [36].

Rozpoznanie stawiane jest na podstawie wywiadu i testu doustnej prowokacji kwasem acetylosalicylowym podawanym w łącznej dawce 1000 mg z kontrolą placebo. Podobnie jak w przypadku AERD, testy nie *in vitro* nie są dostępne, a testy skórne nie mają uzasadnienia patogenetycznego.

Zalecenia dotyczące postępowania u chorych na pokrzywkę/obrzęk naczynioruchowy nasilające się pod wpływem NLPZ są podobne jak w AERD, sugeruje się jednak bardziej ostrożne zlecenie selektywnych inhibitorów COX-2 i wykonanie testu prowokacji tymi lekami (tab.1–3) [13]. Przewlekłą pokrzywkę i obrzęk naczynioruchowy leczy się zgodnie z aktualnymi zaleceniami terapeutycznymi [37].

3. Pokrzywka/obrzęk naczynioruchowy wywołane przez liczne NLPZ (*multiple NSAIDs-induced urticaria/angioedema*)

Pokrzywkę/obrzęk naczynioruchowy wywołane przez liczne NLPZ rozpoznaje się u osób, u których nie stwierdza się przewlekłej pokrzywki/obrzęku naczynioruchowego, lecz objawy takie występują wyłącznie pod wpływem zastosowanych leków NLPZ z co najmniej dwóch grup o odmiennej budowie. Objawy pojawiają się po kilku minutach do 24 godzin od przyjęcia leku [13, 38]. W diagnostyce wykorzystuje się przede wszystkim dane z wywiadu. Nie określono jeszcze wartości diagnostycznej testów prowokacyjnych w tej jednostce chorobowej. W wybranych przypadkach, w zależności od danych z wywiadu, można wykonać testy doustnej prowokacji kwasem acetylosalicylowym, podobnie jak w pokrzywce/obrzęku naczynioruchowym nasilającym się pod wpływem NLPZ i próby prowokacyjne w celu wytypowania alternatywnego bezpiecznego leku przeciwbólowego. Nie wykonuje się testów skórnych ze względu na niealergiczny charakter reakcji [13]. Większość chorych dobrze toleruje paracetamol i nimesulid, dlatego leki to mogą być zlecane tym chorym po przeprowadzeniu próby prowokacyjnej.

4. Reakcje wywołane przez pojedynczy NLPZ (*single NSAID-induced reaction*)

Do tej grupy zalicza się nadwrażliwość na pojedyncze leki z grupy NLPZ, przy dobrej tolerancji pozostałych niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Ten rodzaj nadwrażliwości najczęściej dotyczy grupy pyrazolonów, z której praktycznie stosuje się głównie metamizol, czyli pyralginę, a następnie diklofenaku, buprofeny, naproksenu [13]. Szacuje się, że aż 30% chorych z nadwrażliwością na NLPZ w rzeczywistości reaguje tylko na pojedynczy lek [38]. Potwierdzenie nadwrażliwości tylko na jeden lek jest niezwykle istotne z klinicznego punktu widzenia, gdyż w takim przypadku chory może bezpiecznie przyjmować pozostałe leki o działaniu przeciwbólowym, przeciwzapalnym czy przeciwgorączkowym, które często mogą być choremu bardzo potrzebne. Nadal zdarza się jednak, że na podstawie danych z wywiadu i dokumentacji medycznej, np. po przebyciu wstrząsu po podaniu pyralginy, chory otrzymuje rozbudowany wykaz leków z grupy NLPZ i wszystkich łagodnych salicylanów z zaleceniem bezwzględnego ich unikania, a czasami nawet chorym tym zupełnie bez uzasadnienia zleca się dietę wykluczającą salicylany i środki konserwujące typu benzoenu sodu.

Obraz kliniczny nadwrażliwości wywołanej przez pojedynczy lek z grupy NLPZ wskazuje na mechanizm nadwrażliwości alergicznej z udziałem IgE. Mechanizm ten potwierdzono dla grupy pyrazolonów, jednak uważa się, że prawdopodobnie ma również znaczenie w przypadku innych pojedynczych leków wywołujących nadwrażliwość. Objawy mają różne nasilenie, od nieżyty

Tab. 1 Leki niesteroidowe przeciwzapalne blokujące nieselektywnie COX-1 i COX-2 przeciwwskazane w chorobie układu oddechowego nasilającej się pod wpływem aspiryny (AERD) i w pokrzywce/obrzęku naczynioruchowym nasilającym się pod wpływem NLPZ (na podstawie [32])

Grupa NLPZ	Nazwa rodzajowa
pochodne kwasu acetylosalicylowego	kwas acetylosalicylowy
pochodne kwasu propionowego	ibuprofen naproksen ketoprofen deksketoprofen kwas triaprofenowy
pochodne kwasu octowego	indometacyna diklofenak
oksykamy	piroksykam
pochodne kwasu fenamowego	kwas mefanemowy
pochodne pyrazolonu	noraminopirydyna, metamizol aminofenazon fenylbutazon propyfenazon
alkanony	nabumeton

Tab. 2 Leki zwykle dobrze tolerowane przez chorych z nadwrażliwością typu krzyżowego na NLPZ (na podstawie [13]), objawy występują u 2–10% chorych, zalecana próba prowokacyjna przed podaniem leku

AERD	paracetamol (w dawce poniżej 1000 mg)
	inhibitory preferencyjnie blokujące COX-2: nimesulid, meloksykam
pokrzywka/obrzęk naczynioruchowy nasilające się pod wpływem NLPZ	paracetamol
	inhibitory preferencyjnie blokujące COX-2: nimesulid, meloksykam
	wybiórcze inhibitory COX-2 (celekoksyb)

Tab. 3 Leki dobrze tolerowane przez chorych z nadwrażliwością typu krzyżowego na NLPZ (na podstawie [13])

AERD	wybiórcze inhibitory COX-2 (celekoksyb, parekoksyb)
	salicylan choliny, benzydamina, salicylamid
pokrzywka/obrzęk naczynioruchowy nasilające się pod wpływem NLPZ	nowe wybiórcze inhibitory COX-2 (eterokoksyb, parekoksyb)

nosa, uogólnionej pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego, spazmu oskrzeli aż do gwałtownie przebiegającego wstrząsu anafilaktycznego i zgonu. Objawy mogą wystąpić już w ciągu kilku minut od podania doustnego lub dożylnego leku.

Rozpoznanie stawiane jest na podstawie danych z wywiadu i w wybranych przypadkach testów skórnych. Przebyte ciężkie reakcje nadwrażliwości po podaniu leku stanowią przeciwwskazanie do diagnostyki *in vivo* (testów skórnych) ze względu na możliwości wywołania reakcji uogólnionej.

5. Reakcje opóźnione na niesteroidowe leki przeciwzapalne

Reakcje opóźnione występują po ponad 24 godzinach od zażycia leku, a czasami nawet po kilkunastu dniach od rozpoczęcia stosowania leku. Najczęściej dotyczą skóry, ale mogą zajmować inne narządy lub też mieć charakter uogólniony. Zmiany skórne mogą przebiegać jako: rumień trwały, ciężkie reakcje pęcherzowe – zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka (zespół Lyella) lub ostra uogólniona osutka krostkowa (*acute generalized exanthematous pustulosis*; AGEP), zmiany plamisto-grudkowe, kontaktowe i fotoalergiczne zapalenie skóry. Najczęstsze zmiany skórne to zmiany plamisto-grudkowe. Zmiany narządowe mogą przebiegać w postaci aseptycznego zapalenia opon mózgowych, zapalenia tkanki płucnej i zapalenia śródmiąższowego nerek lub glomerulopatii [39]. Diagnostyka oparta jest na danych z wywiadu, a w wybranych przypadkach na testach skórnych. W przypadku podejrzenia wystąpienia reakcji opóźnionych na niesteroidowe leki przeciwzapalne należy jak najszybciej zaprzestać stosowania leku i zastosować leczenie typowe dla danej jednostki klinicznej. Stosowanie leków, które wywołały reakcje nadwrażliwości jest przeciwwskazane.

Diagnostyka nadwrażliwości na NLPZ

1. Nadwrażliwość niealergiczna na NLPZ

Złotym standardem rozpoznawania nadwrażliwości niealergicznej na NLPZ są testy doustnej progresywnej prowokacji kwasem acetylosalicylowym. W tym rodzaju nadwrażliwości, ze względu na mechanizm niealergicznego nie wykonuje się testów skórnych.

Schematy wykonywania doustnych testów prowokacyjnych kwasem acetylosalicylowym zostały szczegółowo opisane w zaleceniach EAACI [12]. Próby prowokacyjne przeprowadza się z kontrolą placebo, w warunkach szczególnego nadzoru medycznego, w trakcie hospitalizacji, w schemacie dwudniowym. Lek podaje się w stopniowo zwiększanych dawkach, przy czym w przypadku AERD dawka kumulacyjna wynosi 500 mg, a przy pokrzywce 1000 mg. Regularnie wykonywane są pomiary spirometryczne oraz ciśnienia tętniczego i częstości pracy serca wraz ze szczegółową oceną stanu chorego. Rzadziej wy-

konywane są prowokacje donosowe lub wziewne aspiryną lizynową.

Należy podkreślić, że testy prowokacyjne są przeciwwskazane w przypadkach ciężkich nasilonych uogólnionych reakcji polekowych. Konieczne jest uwzględnienie również innych przeciwwskazań, m.in. takich jak stosowanie leków beta-adrenolitycznych w każdej postaci (nawet kropli do oczu) czy inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE-I). W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości w przebiegu próby prowokacyjnej stosowanie beta-adrenolityków czy ACE-I może zmniejszyć skuteczność jej leczenia. Do przeciwwskazań zalicza się także świeże zakażenia, ciężkie choroby układowe, brak zgody chorego. Szczegółowe instrukcje wykonywania prób prowokacyjnych zawarte są w wytycznych EAACI i PTA [12, 40].

Po potwierdzeniu nadwrażliwości na NLPZ lub przy braku możliwości przeprowadzenia prób prowokacyjnych z lekiem prawdopodobnie wywołującym objawy, zaleca się wykonanie testów prowokacyjnych z lekami „alternatywnymi” dla klasycznych NLPZ, które mają słabe działanie hamujące COX-1 (acetaminofen), działanie preferencyjnie hamujące COX-2 (nimesulid) lub hamujące wybiórczo COX-2 (koksyby).

2. Nadwrażliwość z udziałem IgE

Nadwrażliwość z udziałem IgE stwierdzaną najczęściej w grupie pyrazolonów, ale która może dotyczyć każdego pojedynczego leku z grupy NLPZ, można rozpoznać na podstawie danych z wywiadu, które często są bardzo charakterystyczne i jednoznaczne, jak np. w przypadku wstrząsu anafilaktycznego po podaniu pyralginy. Wykonywanie testów skórnych u chorych, którzy przebyli wstrząs po podaniu pojedynczego leku jest niebezpieczne, gdyż może doprowadzić do wystąpienia reakcji systemowej i z tego względu jest przeciwwskazane. Wykonywanie punktowych testów skórnych powinno być ograniczone wyłącznie do tych przypadków, gdy nie wiadomo jednoznacznie, który lek wywołał nadwrażliwość, gdy podejrzewa się nadwrażliwość na pojedynczy lek, a choremu podano kilka leków, gdy nie ma leku alternatywnego, a lek podejrzany o wywołanie nadwrażliwości jest lekiem niezbędnym dla chorego, przy czym ta ostatnia sytuacja skrajnie rzadko odnosi się do leków z grupy NLPZ, a znacznie częściej dotyczy np. antybiotyków. Testy powinny być przeprowadzane wyłącznie w warunkach pełnego nadzoru lekarskiego w ramach hospitalizacji, przy pełnym zabezpieczeniu przeciwwstrząsowym. Nie opracowano dotąd jednoznacznych standardów wykonywania punktowych i/lub śródskórnych testów skórnych dla innych pojedynczych leków z grupy NLPZ niż metamizol [41].

Komercyjnie dostępne zestawy do oznaczenia swoistych IgE przeciw metamizolowi mają mniejszą wartość diagnostyczną niż testy skórne i ze względu

na możliwość uzyskania wyników fałszywie ujemnych nie mogą być jedyną metodą diagnostyczną stosowaną w celu wykluczenia nadwrażliwości typu natychmiastowego [42].

Doustne testy prowokacji z lekiem przypuszczalnie wywołującym nadwrażliwość mogą być wykonywane jedynie w wyspecjalizowanych w diagnozowaniu nadwrażliwości na leki oddziałach alergologicznych, po skrupulatnym wyważeniu wskazań i ocenie stosunku ryzyka do korzyści z przeprowadzonych badań [13]. Znacznie częściej wykonuje się testy z lekami alternatywnymi w celu wytypowania leku bezpiecznego.

Obecność nadwrażliwości z udziałem IgE na pojedynczy lek z grupy NLPZ nie wyklucza równoczesnej nadwrażliwości niealergiczej na wszystkie NLPZ, czyli występowania dwóch odrębnych typów nadwrażliwości. Jest to jednak sytuacja bardzo rzadka. Chorzy najczęściej dobrze tolerują inne NLPZ. W celu potwierdzenia można wykonać test doustnej prowokacji ASA.

3. Nadwrażliwość typu opóźnionego

Rozpoznanie opiera się na wywiadzie. W przypadku zmian skórnych wywołanych lekami próbuje się wykonywać płatkowe testy skórne w komorach wypełnionych lekami. Odczyt następuje po 24, 48 i 72 godzinach, a oceny dokonuje się podobnie jak w klasycznych testach naskórkowych wg klasyfikacji Międzynarodowej Grupy Badającej Wyprysk Kontaktowy. Wykonanie tych testów jest generalnie przeciwwskazane, jeżeli lek wywołał następujące reakcje: toksyczną nekrolizę naskórkową, ciężką osutkę pęcherzową, zapalenie naczyń, zespół Stevensa-Johnsona, AGEP, zespół nadwrażliwości na leki z eozynofilią (*drug hypersensitivity syndrome with eosinophilia*, DRESS) [43]. W wybranych przypadkach w niektórych z wymienionych zespołów testy te można wykonać w ośrodkach najwyższej referencyjności po szczegółowym uwzględnieniu wskazań, przeciwwskazań i korzyści z ich przeprowadzenia. Należy podkreślić, że nie została jednoznacznie określona procedura wykonywania tych testów, w tym rodzaj zalecanego podłoża i wartość stężeń granicznych, brakuje więc standaryzacji. Ponadto testy te wykazują małą czułość, a wartość predykcyjna wyników dodatnich i ujemnych nie została określona [44]. Wśród badań *in vitro* ważne miejsce zajmują testy proliferacji limfocytów pod wpływem leków – nie znalazły jednak zastosowania w codziennej praktyce klinicznej [45].

Złotym standardem diagnostyki nadwrażliwości na leki jest doustna próba prowokacyjna, ale procedura ta powinna być przeprowadzana w warunkach szczególnego zabezpieczenia przeciw zagrażającym życiu reakcjom niepożądanym. Istnieją liczne przeciwwskazania do jej wykonania, wśród nich wymienione wyżej ciężkie zespoły dotyczące skóry, objawy związane z określonymi narządami lub układami (cytopenia, zapalenie wątroby,

zapalenie nerek, zapalenie tkanki płucnej), anafilaksja, choroby autoimmunologiczne wywołane przez leki [46].

Desensytyzacja

W wybranych przypadkach AERD wykonywana jest desensytyzacja, czyli wytworzenie tolerancji na lek. Próbę taką podejmuje się, gdy stosowanie leków z grupy NLPZ jest niezbędne lub może przynieść wiele korzyści, np. kwasu acetylosalicylowego w chorobie wieńcowej lub innych NLPZ w chorobach reumatologicznych, a także w przypadkach bardzo uciążliwych dolegliwości związanych z nieżytem nosa i nawracającymi polipami zatok obocznych nosa lub astmy oskrzelowej leczonej kortykosteroidami w dużych dawkach. Desensytyzacja polega na stopniowym podawaniu zwiększających się dawek kwasu acetylosalicylowego, począwszy od minimalnej dawki leku tolerowanego aż do dawki zwykle wynoszącej 650 mg przyjmowanej dwa razy dziennie. Lek musi być podawany codziennie, gdyż przerwa nawet 2–5-dniowa powoduje utratę tolerancji [47]. Obserwowano złagodzenie nadwrażliwości na inne NLPZ reagujące krzyżowo pod wpływem desensytyzacji kwasem acetylosalicylowym. Przyczyną przerwania desensytyzacji najczęściej są działania uboczne leku, takie jak zapalenie błony śluzowej żołądka, choroba wrzodowa czy krwawienie z przewodu pokarmowego. Desensytyzacji nie wykonuje się w przypadkach przewlekłej pokrzywki/obrzęku naczynioruchowego nasilającego się pod wpływem NLPZ ani w innych typach nadwrażliwości na NLPZ [48].

Edukacja

Kluczowe znaczenie w zapobieganiu reakcjom nadwrażliwości na NLPZ ma edukacja chorego. Znane są liczne przypadki chorych, którzy pomimo rozpoznanej nadwrażliwości na leki przyjęli nieświadomie preparat o innej nazwie handlowej lub preparat złożony zawierający w swym składzie m. in. lek wywołujący nadwrażliwość. Wyniki długoterminowego badania typu *follow-up* przeprowadzonego u chorych z rozpoznaną nadwrażliwością na NLPZ wskazują, że najczęstszą przyczyną nieświadomego zażycia leku było przyjęcie preparatu wieloskładnikowego, na drugim miejscu zlecenie leku przez lekarza, który nie zebrał odpowiednich danych z wywiadu, a na trzecim przyjęcie leku o innej nazwie handlowej [49]. Niektórzy chorzy nie są świadomi krzyżowej reaktywności w grupie NLPZ. Z drugiej strony obserwuje się też zjawisko zbyt pochopnego rozpoznawania nadwrażliwości na leki wyłącznie na podstawie niecharakterystycznych danych z wywiadu (osłabienie, nieokreślony świąd czy zmiany skórne) lub rozpoznania w sposób całkowicie nieuzasadniony w oparciu o występowanie typowych dla tej grupy leków objawów niepożądanych (np. bólu brzucha po przyjęciu NLPZ). Dlatego konieczne jest przeprowadzenie wiarygodnej

diagnostyki nadwrażliwości na leki i jej potwierdzenie lub wykluczenie. W przypadku rozpoznania nadwrażliwości chory powinien otrzymać pisemny wykaz leków przeciwwskazanych, z podaniem nazw preparatów handlowych i wytypowanych leków bezpiecznych. Chory powinien również znać postępowanie w przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości.

Podsumowując, w przypadku nadwrażliwości na NLPZ kluczowe znaczenie ma określenie, który lek czy grupa leków ją wywołuje oraz czy występują reakcje

krzyżowe z innymi lekami. Niezbędny jest szczegółowo zebrany wywiad i diagnostyka z próbą znalezienia leku wywołującego objawy i/lub wytypowanie leku alternatywnego. Procedury diagnostyczne zależą od przypuszczalnego mechanizmu wywołanej reakcji. Nie do przecenienia jest rola edukacji zarówno chorego, jak i personelu medycznego. Konieczne jest przekazanie choremu pisemnego wykazu leków dozwolonych i przeciwwskazanych.

Piśmiennictwo / References

- Hirschberg. *Mittheilung uber einen Fall von Neiberwirkung des Aspirin*. Deutsch. Med. Wschr. 1902;28:416.
- Gilbert GB. *Unusual idiosyncrasy to aspirin*. JAMA 1911;56:1262.
- Widal MF, Abrami P, Lermeyez J. *Anaphylaxie et idiosyncrasie*. Presse Med. 1922;30:189–92.
- Samter M, Beers RF. *Concerning the nature of the intolerance to aspirin*. J. Allergy 1967;40:281–93.
- Samter M, Beers R Jr. *Intolerance to aspirin: clinical studies and consideration of its pathogenesis*. Ann. Intern. Med. 1968;68:975–83.
- Vane JR. *Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs*. Nature 1971;231:232–234.
- 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;1:67–69.
- Szczeklik A. *Aspirin-induced asthma: a tribute to John Vane as a source of inspiration*. Pharmacol. Rep. 2010;62:526–529.
- Halpern B, Holzer A, Liacopoulust P, Meyer J. *Allergy to pyrazolone derivatives (aminopyryne) with evidence of reaginic type antibody*. J. Allergy 1958; 29:1–12.
- K. Ishizaka, T. Ishizaka. *Physicochemical properties of reaginic antibody. 3. Further studies on the reaginic antibody in gamma-A-globulin preparations*. J. Allergy 1966;38:108–119.
- Johansson SG. *IgE in allergic diseases*. Proc. R. Soc. Med. 1969;62:975–976.
- Nizankowska-Mogilnicka i wsp. *EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity*. Allergy 2007;62:1111–1118.
- Kowalski LM, Makowska J, Blanca M, Babek S, Bochenek G, Bousquet J i wsp. *Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) – classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA and GA2LEN/HANNA*. Allergy 2011;66:818–829.
- Johansson SGO, O'B Hourihane J, Bousquet J, Bruinzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T i wsp. *Nomenclature*. Allergy 2001;56:813–824.
- Szczeklik A., Nizankowska-Mogilnicka E, Sanak M. *Hypersensitivity to aspirin and other NSAIDs: Mechanisms, clinical presentation and management*. [w:] Pichler WJ (ed): *Drug Hypersensitivity*, Basel, Karger, 2007;340–349.
- Sampson AP, Cowburn AS, Sladek K, Adamek L, Nizankowska E, Szczeklik A, Lam BK, Penrose JF, Austen KF, Holgate ST. *Profound overexpression of leukotriene C4 synthase in bronchial biopsies from aspirin-intolerant asthmatic patients*. Int. Arch. Allergy Immunol. 1997;113:355–7.
- Sanak M, Simon HU, Szczeklik A. *Leukotriene C4 synthase promotor polymorphism and risk of aspirin-induced asthma*. Lancet. 1997;350:1599–600.
- Sanak M, Szczeklik A. *Genetics of aspirin induced asthma*. Thorax 2000; 55: suppl. 2:S45–7.
- Czerniawska-Mysiak, Szczeklik A. *Idiosyncrasy to pyrazolone drugs*. Allergy 1981;36:381–384.
- Canto MG, Andreu I, Fernandez J, Blanca M. *Selective immediate hypersensitivity reactions to NSAIDs*. Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. 2009;9:293–297.
- Pichler W. *Drug hypersensitivity reactions: classification and relationship to T-cell activation*. W: Pichler WJ. (ed.). *Drug Hypersensitivity*. Basel. Karger. 2007:168–189.
- Pichler W. *Delayed drug hypersensitivity reactions*. Ann. Intern. Med. 2003;139:683–693.
- Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. *The natural history and clinical characteristics of aspirin-exacerbated respiratory disease*. Ann. Allergy Asthma Immunol. 2002;89:474–478.
- Settipane GA, Chafee FH, Klein DE. *Aspirin intolerance II. A prospective study in an atopic and normal population*. J Allergy Clin. Immunol. 1974;53:200–204.
- Hedman J, Kaprio J, Poussa T, Nieminen MM. *Prevalence of asthma, aspirin intolerance, nasal polyposis and chronic obstructive pulmonary disease in a population-based study*. Int. J. Epidemiol. 1999;28:717–722.
- Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M, on behalf of the AIANE Investigators *Natural history of aspirin-induced asthma*. Eur. Respir. J. 2000;16:432–436.
- Pierzchalska M, Mastalerz L, Sanak M, Zazula M, Szczeklik A. *A moderate and unspecific release of cysteinyl leukotrienes by aspirin from peripheral blood leukocytes precludes its value for aspirin sensitivity testing in asthma*. Clin. Exp. Allergy 2000;30:1785–1791.
- Celik G, Babek S, Misirligil Z, Melli M. *Release of cysteinyl leukotrienes with aspirin stimulation and the effect of prostaglandin E(2) on this release from peripheral blood leukocytes*

- in aspirin-induced asthmatic patients. *Clin. Exp. Allergy* 2001;31:1615–1622.
29. Gamboa P, Sanz ML, Caballero MR, Urrutia I, Antepara I, Esparza R, de Weck AL. *The flow-cytometric determination of basophil activation induced by aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is useful for in vitro diagnosis of the NSAID hypersensitivity syndrome.* *Clin. Exp. Allergy* 2004;34:1448–57.
30. Kowalski ML, Ptasińska A, Jędrzejczak M, Bienkiewicz B, Cieślak M, Grzegorzczak J. *Aspirin-triggered 15-HETE generation in peripheral blood leukocytes is a specific and sensitive Aspirin-Sensitive Patients Identification Test (ASPIT-test).* *Allergy* 2005;60:1139–45.
31. Abuaf N, Rostane H, Barbara J, Toly-Ndour C, Gaouar H, Mathelier-Fusade P i wsp. *Comparison of CD63 Upregulation Induced by NSAIDs on Basophils and Monocytes in Patients with NSAID Hypersensitivity.* *J. Allergy (Cairo)* 2012;2012:580–873.
32. *Astma aspirynowa. Raport Panelu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego i Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc w sprawie postępowania w astmie oskrzelowej.* W: Wytyczne Polskiego Towarzystwa Alergologicznego i Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące postępowania w astmie oskrzelowej. Wydanie II, Warszawa 2008.
33. Kowalski ML, Makowska J. *Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with aspirin-hypersensitivity: safety of cyclo-oxygenase-2 inhibitors.* *Treat. Respir. Med.* 2006;5:399–406.
34. Bavbek S, Celik G, Ozer F, Mingan D, Misirligil Z. *Safety of selective COX-2 inhibitors in aspirin/nonsteroidal anti-inflammatory drug-intolerant patients: comparison of nimesulide, meloxicam, and rofecoxib.* *J. Asthma* 2004;41:67–75.
35. Szczeklik A, Sanak M, Niżankowska-Mogilnicka E, Kielbasa B. *Aspirin intolerance and the cyclooxygenase-leukotriene pathways.* *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2004;10:51–56.
36. Setkowicz M, Mastalerz L, Podolec-Rubis M, Sanak M, Szczeklik A. *Hypersensitivity to aspirin: common eicosanoid alternations in urticaria and asthma.* *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009;123:174–178.
37. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Canonica W, Church MK, Gimenez-Arnau AM i wsp. *EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria.* *Allergy* 2009;64:1427–1443.
38. Quiralte J, Blanco C, Delgado J, Ortega N, Alentara M, Castillo R i wsp. *Challenge-based clinical pattern of 223 Spanish patients with non-steroidal anti-inflammatory drug-induced-reactions.* *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2007;17:182–188.
39. Ravnskov U. *Glomerular, tubular and interstitial nephritis associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. Evidence of a common mechanism.* *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1999;47:203–210.
40. Górski P, Szmit M, Bogacka E, Samoliński B, Gotlib T, Kurek M i wsp. *Próby prowokacji.* W: Kruszewski J, Kowalski M. (red.). *Standardy w alergologii.* cz. I. wydanie II, Kraków 2010.
41. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. *Prevention Du Risque Allergique Peranesthésique.* www.sfar.org/allergiefr.html.
42. Campi P, Manfredi M, Severino M. *IgE-mediated allergy to pyrazolones, quinolones and other non-β-lactam antibiotics.* W: Pichler WJ. (ed.). *Drug Hypersensitivity.* Basel, Karger, 2007;216–232.
43. Brockow K, Romano A, Blanca K, Ring J, Pichler W, Demoly P. *General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity.* *Allergy* 2002;57:45–51.
44. Barbaud A. *Place of drug skin tests in investigating systemic cutaneous drug reactions.* W: Pichler WJ. (ed.). *Drug Hypersensitivity.* Basel, Karger. 2007;352–365.
45. Beeler A, Pichler WJ. *In vitro tests of T-cell-mediated drug hypersensitivity.* W: Pichler WJ. (ed.). *Drug Hypersensitivity.* Basel, Karger. 2007;380–390.
46. Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J i wsp. *Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations.* *Allergy* 2003;58:854–863.
47. Stevenson DD. *Aspirin desensitization in patients with AERD.* *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2003; 24:159–68.
48. Stevenson DD, Lee RU. *Aspirin-exacerbated respiratory disease: evaluation and management.* *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2011;3:3–10.
49. Buhl T, Meynberg H, Kaune K, Hünecke P, Schön M, Fuchs T. *Long-term follow-up of patients with hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs reveals shortcomings in compliance and care.* *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011;127:284–285.

Adres do korespondencji / Mailing address:

Joanna Glück
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,
Alergologii i Immunologii Klinicznej
Śląski Uniwersytet Medyczny
ul. Ceglana 35, 40-952 Katowice
+48323581435, e-mail: joagluck@mp.pl