

Alergia i nadwrażliwość na niesterydowe leki przeciwzapalne

Allergy and hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs

GRAŻYNA BOCHENEK

Klinika Pulmonologii II Katedra Chorób Wewnętrznych CM UJ W Krakowie

Streszczenie

Niesterydowe leki przeciwzapalne (NLPZ) zajmują obecnie drugą, po antybiotykach, pozycję pod względem częstości wywoływania reakcji nadwrażliwości na leki. Reakcje nadwrażliwości to obiektywne, powtarzalne objawy wywołane ekspozycją na określony lek w dawce dobrze tolerowanej przez większość osób. Natomiast alergia jest to rodzaj reakcji nadwrażliwości wywołanej poprzez swoiste mechanizmy immunologiczne. Reakcje po NLPZ mają w większości przypadków charakter niealergicznego i związane są z hamowaniem przez te leki enzymu cyklooksygenazy. Na takim podłożu rozwija się: 1) astma i nieżyt nosa zaostrzane zażyciem NLPZ u pacjentów z przewlekłą astmą, polipami nosa i przewlekłym zapaleniem zatok (tzw. astma aspirynowa), 2) pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy zaostrzane zażyciem NLPZ u pacjentów z samoistną przewlekłą pokrzywką (tzw. pokrzywka aspirynowa), 3) pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, anafilaksja indukowane różnymi lekami z grupy NLPZ u osób bez przewlekłej pokrzywki. Natomiast występowanie pokrzywki, obrzęku naczynioruchowego i anafilaksji indukowanej pojedynczym NLPZ lub grupą leków o zbliżonej strukturze chemicznej (leki pyrazolonowe) związane jest z mechanizmem alergicznym IgE-zależnym. Również w reakcjach skórnych i narządowych wywołanych zażyciem NLPZ odgrywają rolę reakcje immunologiczne typu opóźnionego związane z udziałem limfocytów cytotoksycznych T.

Słowa kluczowe: alergia, nadwrażliwość, niesterydowe leki przeciwzapalne, astma aspirynowa, pokrzywka aspirynowa

Summary

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are currently the second most frequent source of hypersensitivity reactions to drugs, preceded only by antibiotics. The term hypersensitivity describes objectively reproducible symptoms initiated by exposure to a specific stimulus at a dose tolerated by normal persons. Allergy is a hypersensitivity reaction initiated by specific immunologic mechanisms. The background of the reactions to NSAIDs in majority of cases is nonallergic. The reactions are related to inhibition of cyclooxygenase enzyme. Such mechanism of reaction is responsible for: 1) asthma/rhinitis exacerbated by NSAIDs in patients with asthma, nasal polyposis and chronic rhinosinusitis (aspirin-induced asthma), 2) urticaria/angioedema exacerbated by NSAIDs in patients with chronic spontaneous urticaria (aspirin-induced urticaria), 3) urticaria/angioedema/anaphylaxis induced by multiple NSAIDs in subjects without chronic urticaria. Urticaria/angioedema/anaphylaxis induced by a single NSAID or a group of closely chemically related compounds (pyrazolones) has allergic IgE-related background. Likewise, cutaneous and systemic reactions developing after exposure to NSAIDs seem to involve immunological mechanisms of delayed type associated with cytotoxic T cells.

Keywords: allergy, hypersensitivity, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, aspirin-induced asthma, aspirin-induced urticaria

© Alergia Astma Immunologia 2012, 17 (2): 57-65

www.alergia-astma-immunologia.eu

Przyjęto do druku: 31.01.2012

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Klinika Pulmonologii II Katedra Chorób Wewnętrznych CM UJ
ul. Skawińska 8, 31-066 Kraków
tel.: 12 430 52 66, fax: 12 430 51 58
e-mail: graboch@tlen.pl

Wykaz skrótów:

AA – kwas arachidonowy

AECD – aspirin-exacerbated cutaneous disease

AERD – aspirin-exacerbated respiratory disease

AGEP – uogólniona ostra osutka krostkowa (acute generalized exanthematous pustulosis)

ASPISTest – Aspirin-Sensitive Patients Identification Test

BAT – basophil activation test

CAST – cellular allergen stimulation test

COX – cyklooksygenaza

cysLTs – leukotrieny cysteinylowe

DRESS – rumień polekowy z eozynofilią i objawami systemowymi (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms)

FESS – czynnościowa endoskopowa operacja zatok (functional endoscopic sinus surgery)

FEV₁ – natężona pojemność wydechowa pierwszosekundowa

LTT – lymphocyte transformation test

LTE₄ – leukotrien E₄

NLPZ – niesterydowe leki przeciwzapalne

NSAIDs – nonsteroidal anti-inflammatory drugs

PGE₂ – prostaglandyna E₂

SJS – zespół Stevensa i Johnsona

TEN – zespół toksycznej nekrolizy naskórka (toxic epidermal necrolysis)

Aspiryna i inne niesterydowe leki przeciwzapalne (NLPZ) są jednymi z najczęściej stosowanych leków na świecie. Zajmują one obecnie drugą, po antybiotykach, pozycję pod względem częstości wywoływania reakcji nadwrażliwości na leki [1]. W grupie NLPZ znajdują się substancje o różnych strukturach chemicznych, których przeciwzapalne działanie farmakologiczne związane jest między innymi z hamowaniem cyklooksygenazy (COX) – enzymu odgrywającego kluczową rolę w przemianach kwasu arachidonowego (AA) [2]. W wyniku zahamowania COX dochodzi do zmniejszonej syntezy prozapalnych prostaglandyn, a zwłaszcza prostaglandyny E₂ (PGE₂) i jednoczesnego „przekierowania” metabolizmu AA na tzw. ścieżkę lipoksygenazową, co skutkuje zwiększonym uwalnianiem leukotrienów cysteinylowych (cysLTs) [3]. Istnieją 2 izoformy COX: konstytutywna (COX-1) i indukowalna (COX-2). Pierwsza z nich jest obecna we wszystkich komórkach, zaś druga – powstaje w komórkach zapalnych w odpowiedzi na stymulację mediatorami zapalenia. Aspiryna i inne klasyczne, nieselektywne NLPZ hamują obie izoformy COX (COX-1 i COX-2), natomiast NLPZ nowej generacji (preferencyjne i selektywne) hamują wyłącznie COX-2 [4].

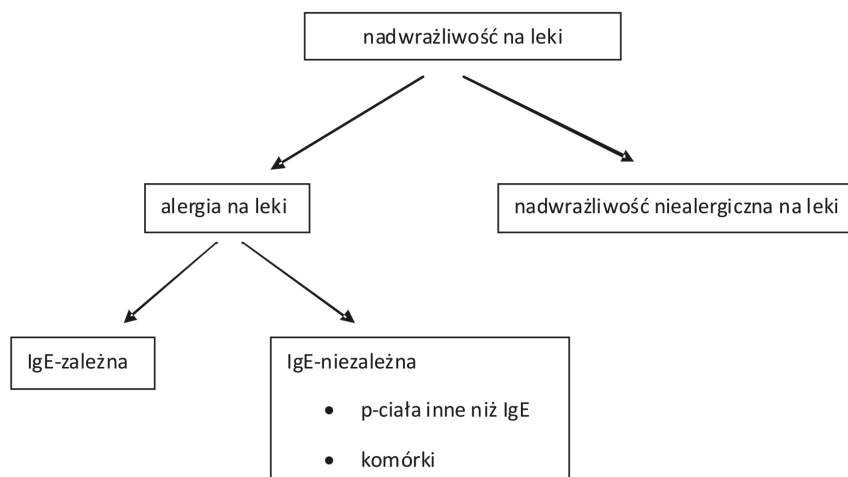
Zgodnie z obowiązującą aktualnie nomenklaturą, przez reakcje nadwrażliwości na leki należy rozumieć obiektywne, powtarzalne objawy wywołane ekspozycją na określony lek w dawce dobrze tolerowanej przez większość osób [5]. Natomiast alergia na leki jest to reakcja nadwrażliwości wywołana poprzez swoiste mechanizmy immunologiczne [5]. Tak więc nadwrażliwość jest pojęciem szerszym niż alergia (ryc. 1). W patomechanizmie alergii na leki mogą odgrywać rolę przeciwciała lub komórki układu immunologicznego. Jeżeli są to przeciwciała klasy IgE mamy do czynienia z alergią na leki IgE-zależną. W pozostałych przypadkach – jest to alergia na leki IgE-niezależna. W grupie tej mieszczą się reakcje, w których odgrywają rolę inne klasy przeciwciał (np. IgG), komórki (np. limfocyty) czy też kompleksy immunologiczne. Biorąc pod uwagę czas, jaki upływa od przyjęcia leku do początku wystąpienia objawów, reakcje immunologiczne możemy określać jako natychmiastowe lub opóźnione. W pierwszym przypadku ich mechanizm jest najprawdopodobniej związany z udziałem przeciwciał klasy IgE, zaś w drugim – z udziałem limfocytów [5].

W praktyce znacznie częściej zdarzają się niealergiczne reakcje na leki, kiedy to podłoża immunologicznego nie udaje się zidentyfikować [5]. Przedstawiona powyżej klasyfikacja dotyczy również nadwrażliwości na NLPZ, przy czym reakcje powodowane przez tę grupę leków mają znacznie częściej charakter niealergiczny [6].

Reakcje nadwrażliwości na NLPZ mogą przybierać bardzo różnorodny obraz kliniczny. Tak więc mogą one manifestować się jako różnie nasilone reakcje anafilaktyczne (ze wstrząsem włącznie), reakcje ze strony nosa, oczu, oskrzeli, jak też jako różnorodne reakcje skórne, takie jak pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, zmiany rumieniowe, rumienowo-grudkowe, czy też ciężkie pęcherzowe choroby skóry. Nadwrażliwość na NLPZ może mieć również charakter reakcji wielonarządowej.

Skoro patomechanizm jak również obraz kliniczny reakcji nadwrażliwości na NLPZ są tak różnorodne, stąd też ich klasyfikacja okazała się nie lada wyzwaniem. Prawidłowe przyporządkowanie przypadku danego pacjenta do określonej grupy – w oparciu o wywiad i objawy kliniczne – umożliwia wybór najodpowiedniejszego postępowania diagnostycznego. To z kolei przekłada się to na odpowiednie postępowanie terapeutyczne, a przede wszystkim prewencyjne. Pozwala to pacjentowi unikać takich nieprzyjemnych, a czasem wręcz niebezpiecznych incydentów w przyszłości.

Dziesięć lat temu zaproponowano klasyfikację reakcji alergicznych i pseudoalergicznych (termin aktualnie już nie stosowany) na NLPZ w oparciu o obraz kliniczny, występowanie lub brak choroby podstawowej u pacjenta oraz obecność lub brak reakcji krzyżowych z innymi lekami z tej grupy [7]. W najnowszych zaleceniach dotyczących klasyfikacji, rozpoznawania i leczenia nadwrażliwości na NLPZ, poza szczegółową charakterystyką kliniczną tych reakcji, podzielono je w zależności od czasu, jaki upływa od przyjęcia ostatniej dawki leku do momentu pojawienia się pierwszych objawów [8]. W tym ujęciu reakcje określane są jako ostre, jeśli czas ten wynosi kilka minut do kilku godzin, ale nie dłużej niż 24 godziny albo jako opóźnione, jeśli przekracza on 24 godziny. Nie ma to związku z ich patomechanizmem, a więc czy są to reakcje typowo alergiczne czy też reakcje nadwrażliwości.



Ryc. 1. Alergia a nadwrażliwość na leki

Nadwrażliwość na NLPZ

Astma aspirynowa

Astma aspirynowa to charakterystyczny zespół kliniczny dotyczący zarówno górnych jak i dolnych dróg oddechowych, na który składa się astma oskrzelowa, przewlekły eozynofilowy nieżyt nosa i zapalenie zatok oraz często współistniejące polipy nosa. Schorzenia te mają przewlekły, postępujący przebieg. Zażycie aspiryny i innych leków z grupy NLPZ będących inhibitorami cyklooksygenazy-1 (COX-1) wywołuje u chorych z tym zespołem silne napady duszności astmatycznej, którym towarzyszą bardzo często objawy ze strony górnych dróg oddechowych. Ponieważ aspiryna nie inicjuje, a jedynie zaostrza już istniejącą astmę i nieżyt nosa, dlatego w literaturze amerykańskiej wprowadzono określenie choroba dróg oddechowych zaostrzana przez aspirynę (*aspirin-exacerbated respiratory disease*, AERD) [9]. Biorąc pod uwagę, że często przyczyną reakcji są inne niż aspiryna leki z grupy NLPZ, pojawiła się propozycja wprowadzenia nowego terminu – NERD (*nonsteroidal anti-inflammatory drug exacerbated respiratory disease*) [dane nieopublikowane]. W niniejszym opracowaniu będzie stosowana tradycyjna, krótsza nazwa, tj. astma aspirynowa. Związek pomiędzy nadwrażliwością na aspirynę, astmą i polipami nosa został po raz pierwszy zaobserwowany, jako triada objawów, w 1922 roku przez Widala i wsp. [10]. Pod koniec lat 60. Samter i Beers [11] opisali obraz kliniczny astmy aspirynowej.

Pomimo postulowanego początkowo alergicznego mechanizmu nadwrażliwości na aspirynę, hipoteza ta nie została potwierdzona. U chorych na astmę aspirynową nie wykazano bowiem obecności przeciwciał przeciwko aspirynie, a testy skórne z tym lekiem wypadły ujemnie. Przeciwno tej teorii przemawia również fakt, że te same reakcje kliniczne wywoływane są nie tylko przez aspirynę, ale także krzyżowo przez inne NLPZ o różnych, całkowicie odmiennych strukturach chemicznych. Z początkiem lat 70. Szczeklik i wsp. [12] wysunęli hipotezę, że w patogenezie astmy aspirynowej kluczową rolę odgrywa reakcja farmakologiczna polegająca na hamowaniu COX przez aspirynę i szereg innych NLPZ. Stwierdzono pozytywną korelację pomiędzy nasileniem reakcji klinicznej, a siłą hamowania tego enzymu przez dany lek z grupy NLPZ *in vitro* [13]. Ta, tzw. teoria cyklooksygenazowa znalazła dalsze potwierdzenie po odkryciu istnienia dwóch izoenzymów COX (COX-1 i COX-2). Wykazano bowiem, że selektywne inhibitory COX-2 są dobrze tolerowane przez większość chorych na astmę aspirynową [14,15]. Tak więc reakcje nadwrażliwości w tych przypadkach są wynikiem hamowania przez NLPZ konstytutywnej izoformy enzymu, jaką jest COX-1. Zahamowanie COX-1 powoduje zablokowanie syntezy prostaglandyny E₂ (PGE₂) będącej silnym inhibitorem uwalniania cysLTs i prostaglandyny D₂ (PGD₂) z mastocytów [16]. Zablokowanie syntezy PGE₂ prowadzi do większego uwalniania cysLTs. Eikozanoidy te są produktami przemiany kwasu arachidonowego przy udziale takich między innymi enzymów, jak 5-lipoksygenaza i syntaza leukotrienu C₄ [16]. Chorzy na astmę aspirynową, w porównaniu z chorymi na astmę dobrze tolerującymi aspirynę oraz z osobami zdrowymi cechują się zwiększoną produkcją cysLTs w warunkach spoczyn-

kowych [17,18]. Po prowokacji aspiryną ich poziom jeszcze bardziej wzrasta tylko w pierwszej z wyżej wymienionych grup [17]. W biopsjach błony śluzowej oskrzeli chorych na astmę aspirynową stwierdzono zwiększoną ekspresję syntazy leukotrienu C₄, co skutkuje zwiększoną produkcją cysLTs [19]. Uważa się, że akumulacja eozynofiliów w drogach oddechowych (zwłaszcza górnych) chorych na astmę aspirynową jest potężnym źródłem tych eikozanoidów. Operacyjne usunięcie polipów i mas zapalnych z zatok skutkuje obniżeniem poziomu cysLTs w moczu i popłuczynach z nosa. W patogenezie astmy aspirynowej doszukuje się również roli niektórych genów, aczkolwiek rodzinne występowanie tej choroby jest rzadkie [20,21]. Jeśli nawet istnieją predyspozycje genetyczne, to mogą ujawnić się one klinicznie dopiero po zadziałaniu określonych bodźców zewnętrznych. Jednym z nich mogłaby być infekcja wirusowa dróg oddechowych [22].

Historia naturalna astmy aspirynowej cechuje się charakterystyczną sekwencją objawów [23]. Zazwyczaj jako pierwszy pojawia się nieżyt nosa przypominający przeziębienie z towarzyszącą wodnistą wydzieliną, blokadą nosa i kichaniem. Najczęściej ma to miejsce pomiędzy 3. a 4. dekadą życia. Nieżyt nosa jest przewlekły i trudny do leczenia. Dołącza się do niego zapalenie zatok obocznych nosa, a u wielu chorych rozwijają się polipy nosa i zatok. W około 2-3 lata później pojawiają się pierwsze objawy astmy. Mniej więcej w tym samym czasie dochodzi do pierwszej nieoczekiwanej reakcji po zażyciu aspiryny lub innego NLPZ będącego inhibitorem COX-1 u osoby, która do tej pory dobrze tolerowała tego typu leki. Czasami zdarza się, że typowa sekwencja objawów zmienia swoją kolejność i jako pierwszy pojawia się niespodziewany napad astmy po zażyciu NLPZ, a dopiero kilka lat później rozwijają się charakterystyczne przewlekłe objawy ze strony górnych i dolnych dróg oddechowych. Astma ma przewlekły postępujący, niejednokrotnie ciężki przebieg, pomimo unikania zażywania przez chorych leków z grupy NLPZ. Prawie połowa chorych wymaga przewlekłego stosowania glikokortykosteroidów doustnych oprócz wysokich dawek glikokortykosteroidów wziewnych [9,23]. U większości chorych występują jednocześnie przewlekłe, uporczywe objawy ze strony nosa i zatok [9,23]. Przewlekłe hyperplastyczne eozynofilowe zapalenie zatok oraz polipy nosa sprzyjają występowaniu nawracających infekcji zatok. Wielu chorych wymaga wielokrotnego usuwania polipów z zatok metodą endoskopową. Z niewyjaśnionych dotąd przyczyn na astmę aspirynową chorują częściej kobiety. Istnieje grupa chorych, u których obraz kliniczny jest mniej typowy, gdyż manifestują oni silne objawy wyłącznie ze strony górnych oddechowych. Chociaż u części z nich astma może pojawić się później, to jednak prawdopodobieństwo jej wystąpienia jest nieznane.

Typowa reakcja po zażyciu aspiryny lub innego NLPZ będącego inhibitorem COX-1 pojawia się najczęściej w ciągu 0,5-1,5 godziny od zażycia leku. Najbardziej charakterystyczne objawy to skurcz oskrzeli, któremu często towarzyszą objawy pozaoskrzelowe, takie jak wodnista wydzielina z nosa, blokada nosa, kichanie, łzawienie oczu, zaczerwienienie spojówek, zaczerwienienie skóry twarzy i szyi. U niektórych chorych objawy ze strony górnych dróg oddechowych

mogą wystąpić samodzielnie, bez reakcji ze strony oskrzeli. Może również wystąpić obrzęk krtani i obrzęki tkanki podskórnej. Nasilenie reakcji jest różne. Wielu chorych na astmę ocenia, że napad duszności spowodowany zażyciem NLPZ był najsilniejszym napadem w ich życiu. Choroba występuje zarówno u chorych z cechami atopii jak i bez nich [24]. Dodatkowo testy skórne z co najmniej jednym alergenem wziewnym stwierdzano u 34-64% chorych [9,24].

Chorzy na astmę aspirynową reagują nie tylko na aspirynę, ale krzyżowo także na inne NLPZ będące inhibitorami COX-1 (tab. I). Paracetamol jako słaby inhibitor COX-1 jest uważany za lek względnie bezpieczny dla tych chorych (tab. II). Trzeba jednak pamiętać, że zastosowanie dawki powy-

żej 1000 mg może spowodować łagodny skurcz oskrzeli u około 5% spośród tych chorych [25]. NLPZ nowszej generacji, będące preferencyjnymi inhibitorami COX-2 są dobrze tolerowane przez większość chorych na astmę aspirynową, zwłaszcza gdy są zażywane w niższych dawkach (tab. II). Wyższe dawki mogą być przyczyną reakcji nadwrażliwości podobnych do tych, które są wyzwalane przez inhibitory COX-1 [26]. Znacznie lepiej tolerowane są wysoce selektywne inhibitory COX-2, tzw. koksiby (tab. II). Jednakże, w przypadku stosowania tych leków mogą również zdarzać się sporadycznie reakcje nadwrażliwości, szczególnie u chorych wykazujących bardzo silną reakcję na aspirynę [27].

Tabela I. NLPZ dające krzyżowe reakcje z aspiryną (inhibitory COX-1)

Grupa leków	Nazwy rodzajowe i przykłady nazw handlowych
• pochodne kwasu acetylosalicylowego	• kwas acetylosalicylowy (<i>Aspiryna, Alka-Prim, Alka-Selzer, Ascodan, Bestpirin, Calcipiryna, Etopiryna, Polopiryna, Upsarin C, Acard</i>)
• pochodne kwasu propionowego	• ibuprofen (<i>Ibuprofen, Ibum, Nurofen</i>) • naproksen (<i>Apranax, Naproxen, Natrax</i>) • ketoprofen (<i>Febrofen, Ketonal, Profenid</i>) • deksketoprofen (<i>Dexak</i>) • kwas tiaprofenowy (<i>Surgam</i>)
• pochodne kwasu octowego	• indometacyna (<i>Metindol</i>) • diklofenak (<i>Diclac, Dicloberl, Diclofenac, Majamil, Naklofen, Olfen, Voltaren</i>)
• oksykamy	• piroksykam (<i>Piroxicam, Feldene</i>)
• pochodne kwasu fenamowego	• kwas mefenanowy (<i>Mefacit</i>)
• pochodne pyrazolonu	• noramidopiryna, metamizol (<i>Pyralgin, Pyralginum, Spasmalgon, Tolargin</i>) • fenylobutazon (<i>Butapirazol</i>) • propyfenazon (<i>Saridon</i>)
• alkanony	• nabumeton (<i>Coxalgin, Nabuton, Relifex, Rodanol S</i>)

Tabela II. NLPZ dobrze tolerowane przez większość chorych z nadwrażliwością na aspirynę

Grupa leków	Nazwy rodzajowe i przykłady nazw handlowych
• słabe inhibitory COX-1	• paracetamol (<i>Acenol, Acetaminophen, Apap, Codipar, Coldrex, Defalgan, Efferalgan, Panadol, Tylenol</i>) • salicylamid (<i>Scorbolamid</i>) • benzydamina (<i>Hascosept, Tantum Verde</i>) • salicylan choliny (<i>Cholinex, Sachol</i>)
• preferencyjne inhibitory COX-2	• nimesulid (<i>Aulin, Minesulin, Nimesil</i>) • meloxicam (<i>Aglan, Aspicam, Meloksam, Movalis</i>)
• wysoce selektywne inhibitory COX-2 (koksiby)	• celecoxib (<i>Celebrex</i>) • rofecoxib* • valdecoxib* • etoricoxib* • parecoxib* • lumiracoxib*

* leki wycofane z rynku ze względu na poważne działania niepożądane

Charakterystyczny wywiad przedstawiający przebieg naturalny astmy aspirynowej, jak również typowe objawy ze strony dolnych i górnych dróg oddechowych występujące po zażyciu aspiryny oraz innych inhibitorów COX-1, pozwalają z dużym prawdopodobieństwem wysunąć podejrzenie tej choroby. Jednakże pewne rozpoznanie, zwłaszcza u osób z niejednoznacznym wywiadem, może zostać postawione po wykonaniu testów prowokacyjnych z aspiryną. W zależności od drogi podawania aspiryny wyróżnia się test: doustny, wziewny i donosowy, które wykonywane są według wystandaryzowanych procedur [28]. Warunkiem przeprowadzenia każdego z tych testów jest stabilny stan chorego, wartość FEV_1 wynosząca co najmniej 70% wartości należnej przy odstawieniu odpowiednich leków według standardowych zasad obowiązujących przy tego typu testach prowokacyjnych [28]. Pacjent może przyjmować glikokortykosteroidy wziewne i donosowe. W przypadku konieczności przewlekłego zażywania glikokortykosteroidów doustnych, ich dawka dobową nie powinna przekraczać 10 mg/dobę w przeliczeniu na prednizon.

Za „złoty standard” uważany jest test doustny, ponieważ ta droga podawania leku najbardziej przypomina naturalną ekspozycję i w trakcie jego przeprowadzania mogą wystąpić typowe objawy obturacji oskrzeli, jak również objawy pozaoskrzelowe. Test inhalacyjny z aspiryną lizynową (rozpuszczalna pochodna aspiryny) jest szybszy i uważany za bezpieczniejszy, ale w trakcie jego wykonywania mogą nie zostać ujawnione potencjalne objawy pozaoskrzelowe. Być może wynika to z faktu, że zastosowana w tych przypadkach dawka aspiryny jest zbyt niska do wyzwolenia tego typu objawów. Tak więc ujemny wynik testu inhalacyjnego nie wyklucza bezwzględnie nadwrażliwości na aspirynę. Test donosowy z aspiryną lizynową należy rozważyć u chorych z dominującymi objawami ze strony nosa oraz jako test przesiewowy u chorych, którzy nie mogą mieć wykonanego testu doustnego lub inhalacyjnego ze względu na zbyt ciężką postać astmy i niską wartość FEV_1 (<70% wartości należnej). Jest on bezpieczny i nie wywołuje reakcji systemowych. Jednakże jego ujemny wynik nie wyklucza nadwrażliwości na aspirynę. Czulość doustnego, inhalacyjnego i donosowego testu prowokacyjnego z aspiryną wynosi odpowiednio 89-90%, 77-90% i 80-86,7%, natomiast ich specyficzność wynosi odpowiednio 93%, 93%, 92,5-97% [29-32]. Ujemna wartość predykcyjna jest wyższa dla testu doustnego niż inhalacyjnego i wynosi odpowiednio 77% i 64% [29,30]. Tak więc w każdym podejrzanym przypadku powinniśmy dążyć do zweryfikowania rozpoznania za pomocą testów prowokacyjnych. Trzeba jednak zdawać sobie sprawę, że istnieje pewna grupa chorych z bardzo ciężką i niestabilną astmą, którzy nie są w stanie odstawić leków i uzyskać wymaganego FEV_1 , a tym samym nie można u nich wykonać doustnego lub wziewnego testu prowokacyjnego z aspiryną. Istnieje też grupa chorych z masywnymi polipami i blokadą nosa, którzy nie kwalifikują się do testu donosowego. W takich wyjątkowych przypadkach pozostaje nam postawić rozpoznanie wyłącznie w oparciu o szczegółowo zebrany wywiad, gdyż jak dotąd żaden z proponowanych testów *in vitro* nie znalazł zastosowania w codziennej diagnostyce astmy aspirynowej.

Jednym z proponowanych testów z krwi jest test aktywacji bazofili (*basophil activation test*, BAT) pozwalający na określenie odsetka aktywowanych i ulegających degranulacji komórek poprzez ocenę ekspresji cząsteczek powierzchniowych CD63/CD203 metodą cytometrii przepływowej. W tym przypadku degranulatorem miałyby być aspiryna lub inny NLPZ. Wyniki dotychczasowych badań wykazywały zarówno wysoką jak i niską czulość i specyficzność tego testu [33,34]. Niewątpliwie wymagane są dalsze badania przeprowadzone na liczniejszych grupach chorych. Kolejnym proponowanym testem *in vitro* jest test uwalniania cysLTs z leukocytów krwi obwodowej polegający na zwiększonym uwalnianiu cysLTs z tych komórek pod wpływem stymulacji aspiryną (*cellular allergen stimulation test*, CAST). Dotychczas przeprowadzone badania dostarczyły bardzo rozbieżnych wyników co do przydatności tego testu w diagnostyce astmy aspirynowej [35,36]. Być może wynika to z różnic w technice wykonywania testu lub też w interpretacji wyników. Kolejny test opiera się na założeniu, że aspiryna w warunkach *in vitro* w sposób specyficzny wyzwała generację kwasu 15-hydroksyeikozatetraenowego (15-HETE) w leukocytach krwi obwodowej u chorych na astmę aspirynową, nie zaś u chorych na astmę dobrze tolerujących aspirynę i u osób zdrowych [37]. Powyższy test, nazwany ASPI-Test (*Aspirin-Sensitive Patients Identification Test*), wymaga dalszych badań obejmujących liczniejsze grupy chorych celem ustalenia jego przydatności klinicznej [38].

Chorzy z potwierdzoną astmą aspirynową, a także chorzy z jej podejrzeniem powinni bezwzględnie unikać aspiryny i wszystkich innych NLPZ będących inhibitorami COX-1. Należy ich poinformować o możliwości reakcji krzyżowych pomiędzy tymi lekami. Dlatego każdy chory powinien otrzymać listę leków przeciwbólowych i przeciwzapalnych zarówno przeciwwskazanych (tab. I) jak i dozwolonych (tab. II). Nie ma dowodów na to, aby unikanie zażywania tych leków hamowało postęp choroby podstawowej. Zapobiega to jednak kolejnym, niejednokrotnie niebezpiecznym reakcjom niepożądanym. W codziennej praktyce klinicznej lekami z wyboru dla chorych na astmę aspirynową są paracetamol, preferencyjne inhibitory COX-2 oraz leki opioidowe (np. tramadol). Trzeba pamiętać, że paracetamol w dawce poniżej 1000 mg jest bezpieczny dla większości chorych [39]. Nimesulid i meloxicam są dobrze tolerowane przez zdecydowaną większość chorych na astmę aspirynową. Mogą wywołać reakcje niepożądane, gdy są podawane w wysokich dawkach lub osobom szczególnie nadwrażliwym. Dlatego pierwszorazowe zażycie któregoś z tych leków powinno mieć miejsce w gabinecie lekarskim.

Ogólne zasady leczenia astmy aspirynowej są takie same jak każdej innej postaci astmy, zgodnie z obowiązującymi wytycznymi. Wielu chorych wymaga wysokich dawek glikokortykosteroidów wziewnych oraz, przynajmniej okresowo, glikokortykosteroidów doustnych ze względu na niejednokrotnie ciężki przebieg astmy. Eozynofilowe zapalenie zatok i polipy nosa wymagają stosowania glikokortykosteroidów donosowych, a w razie bardzo uporczywych objawów – kilkutygodniowych kursów glikokortykosteroidów systemowych. Jeśli leczenie farmakologiczne nie przynosi oczekiwanych rezultatów, chorzy muszą być poddawani ope-

racyjnemu leczeniu zatok, najlepiej metodą endoskopową (*functional endoscopic sinus surgery*, FESS). W przypadku tej formy nadwrażliwości na aspirynę, jaką jest astma aspirynowa istnieje możliwość desensytyzacji polegającej na podawaniu wzrastających dawek aspiryny do momentu wystąpienia łagodnej reakcji i dalszym powolnym zwiększaniu dawek, aż do uzyskania tolerancji [40]. Od tej pory chory musi codziennie zażywać aspirynę. Istnieje tzw. okres refrakcji trwający 2-5 dni, kiedy to utrzymuje się tolerancja na aspirynę, pomimo braku jej zażywania. Ponowne zażycie aspiryny po przerwie trwającej dłużej, wywołuje typowe objawy nadwrażliwości. Desensytyzacja przynosi największe korzyści u chorych z przewlekłym masywnym zapaleniem zatok i nawracającymi polipami nosa. Pozwala bowiem zmniejszyć nasilenie objawów, częstość nawrotów polipów oraz konieczność ich chirurgicznego usuwania. Ponieważ metoda ta wywołuje krzyżową tolerancję na pozostałe NLPZ, dlatego też pozwala na przyjmowanie różnych NLPZ osobom ze schorzeniami reumatologicznymi oraz z przewlekłym bólem. Umożliwia również profilaktyczne zażywanie aspiryny chorym z chorobą niedokrwienną serca.

Pokrzywka aspirynowa

U około 1/3 chorych z samoistną przewlekłą pokrzywką zażycie aspiryny lub innego NLPZ będącego inhibitorem COX-1 powoduje zaostrzenie objawów tej choroby. Ponieważ chorzy z przewlekłą pokrzywką reagują nie tylko na leki z grupy NLPZ, ale także na inne czynniki zaostrzające, stąd – analogicznie do astmy aspirynowej – tę postać nadwrażliwości nazwano w literaturze amerykańskiej jako choroba skóry zaostrzana przez aspirynę (*aspirin-exacerbated cutaneous disease*; AECD). Biorąc pod uwagę, że przyczyną reakcji są także inne niż aspiryna leki z grupy NLPZ, pojawiła się propozycja wprowadzenia nowego terminu - NECD (*nonsteroidal anti-inflammatory drug exacerbated cutaneous disease*) [dane nieopublikowane]. W niniejszym opracowaniu będzie stosowane krótsze określenie – pokrzywka aspirynowa. Wykazano, że chorzy z pokrzywką aspirynową mają znamienne wyższe spoczynkowe stężenie cysLTs w porównaniu z chorymi z pokrzywką nie reagującą na aspirynę oraz z osobami zdrowymi [41]. Ponadto zażycie aspiryny powoduje dalszy wzrost stężenia tego eikozanoidu tylko w pierwszej z wymienionych grup [41]. Chorzy z pokrzywką aspirynową reagują nie tylko na aspirynę, ale krzyżowo także na inne inhibitory COX-1 (tab. I). To podobieństwo do astmy aspirynowej wskazuje, że patomechanizm pokrzywki aspirynowej związany jest również z hamowaniem COX-1. Sugerowany jest również udział mechanizmów autoimmunologicznych, gdyż u ponad 90% chorych stwierdzano dodatnie wyniki testów skórnych wykonanych z autologicznym osoczem [42].

Typowa reakcja u chorych z pokrzywką aspirynową pojawia się w ciągu 0,5-4 godzin od zażycia aspiryny lub innego NLPZ będącego inhibitorem COX-1. Zdarza się, że objawy występują wcześniej, bo już po kilkunastu minutach lub później – po kilkunastu godzinach, nie później jednak niż do 24 godzin. U większości chorych zmiany skórne o typie pokrzywki i/lub obrzęku naczynioruchowego są ograniczone i ustępują w ciągu kilku godzin, aczkolwiek w ciężkich,

uogólnionych przypadkach mogą utrzymywać się przez kilka dni. Reakcje są zależne o dawki leku, jak i stopnia aktywności choroby. Oprócz pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego na skórze mogą pojawić się zlewające zmiany rumieniowe. U około 10% tego typu chorych reakcjom ze strony skóry mogą towarzyszyć reakcje ze strony dróg oddechowych; częściej blokada nosa, rzadziej duszność. Podobnie jak astma aspirynowa, pokrzywka aspirynowa jest chorobą przewlekłą, aczkolwiek u części chorych nadwrażliwość na aspirynę może z czasem wygasać [43].

Rozpoznanie opiera się na charakterystycznym wywiadzie polegającym na obecności samoistnej przewlekłej pokrzywki, która jest zaostrzana przez różne leki z grupy NLPZ, a także przez inne czynniki, jak na przykład infekcje, antybiotyki, stres. W każdym przypadku należy dążyć do potwierdzenia rozpoznania za pomocą doustnego testu prowokacyjnego. Biorąc pod uwagę krzyżowy charakter reakcji, można wykonać test z aspiryną według wystandaryzowanego protokołu [28]. Można również przeprowadzić test z każdym z leków z grupy NLPZ, który spowodował reakcję u danego pacjenta. Test należy zawsze rozpoczynać od małej dawki leku, stopniowo ją zwiększając, aż do osiągnięcia dawki terapeutycznej lub wystąpienia typowej reakcji skórnej. Testy należy wykonywać w okresie bezobjawowym pokrzywki (co najmniej 2 tygodnie) i po odstawieniu leków antyhistaminowych. Powinny być one poprzedzone testem z placebo. Podobnie jak w przypadku astmy aspirynowej, żaden z proponowanych testów *in vitro* nie znalazł zastosowania w codziennej diagnostyce klinicznej pokrzywki aspirynowej.

Chorzy z samoistną przewlekłą pokrzywką, u których kiedykolwiek wystąpiła pokrzywka i/lub obrzęk naczynioruchowy po zażyciu aspiryny lub innych inhibitorów COX-1, powinni bezwzględnie zaprzestać zażywania tych leków (tab. I). Natomiast pozostali chorzy z samoistną przewlekłą pokrzywką powinni je zażywać z dużą ostrożnością. Reakcje na paracetamol zdarzają się u około 20% tych chorych [44]. Stąd też dla ostrożności proponuje się wykonanie doustnego testu prowokacyjnego z paracetamolem przed jego zażyciem. Koksylby są z reguły dobrze tolerowane, aczkolwiek również i te leki mogą być przyczyną niepożądanych reakcji skórnych w tej grupie chorych [45]. Stąd też wskazanym jest, aby każdorazowe podanie alternatywnego leku było poprzedzone testem prowokacyjnym z tym lekiem. Analogicznie do astmy aspirynowej, unikanie zażywania aspiryny i innych NLPZ nie wpływa na przebieg samej pokrzywki. Jej przewlekłe objawy powinny być leczone za pomocą leków antyhistaminowych.

Pokrzywka/obrzęk naczynioruchowy wywoływana wyłącznie przez różne NLPZ

Istnieje grupa osób zdrowych, bez przewlekłej pokrzywki w wywiadzie, u których reakcje skórne w postaci pokrzywki i/lub obrzęku naczynioruchowego (najczęściej okolic twarzy) pojawiają się wyłącznie po zażyciu różnych inhibitorów COX-1 o odmiennych strukturach chemicznych. Poza epizodami wywołanymi przez NLPZ, żadne inne czynniki nie są przyczyną tego typu zmian skórnych, ani też nie pojawiają się one samoistnie. Reakcje występują zazwyczaj w ciągu kilkunastu

minut do kilku godzin od przyjęcia leku. Długoterminowa obserwacja wykazała, że u części spośród tych osób po latach może rozwinąć się przewlekła pokrzywka [46].

Patomechanizm tego typu reakcji jest trudny do wytlumaczenia. Fakt, że pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy są wyzwalane przez leki o wspólnym farmakologicznym mechanizmie działania oraz, że są to reakcje krzyżowe, pozwala sugerować mechanizm związany z hamowaniem COX-1. Z drugiej zaś strony zastanawiające jest to, dlaczego niektórzy pacjenci dobrze tolerują jedne leki z grupy inhibitorów COX-1 (np. ibuprofen), zaś reagują na inne (np. aspiryna, diklofenak, naproxen).

W takich przypadkach podstawą rozpoznania jest wywiad opisujący co najmniej dwa epizody pokrzywki i/lub obrzęku naczynioruchowego występujące wyłącznie po zażyciu różnych leków z grupy NLPZ o odmiennej strukturze chemicznej u osoby skądinąd zdrowej. Ponieważ tło alergiczne jest mało prawdopodobne, dlatego testy skórne z NLPZ nie mają wartości diagnostycznej. Można je ewentualnie rozważyć, jeśli na podstawie wywiadu nie da się odróżnić reakcji na różne NLPZ od reakcji na pojedynczy NLPZ. Potwierdzenie tego typu nadwrażliwości można najlepiej uzyskać wykonując doustne testy prowokacyjne z lekami podejrzanymi o wywołanie objawów.

Ze względu na krzyżowy charakter tego typu reakcji, pacjenci powinni unikać zażywania nie tylko sprawczych leków, ale także pozostałych inhibitorów COX-1 (tab. I). Zalecanymi lekami przeciwzapalnymi i przeciwbólowymi są paracetamol i inhibitory COX-2 (tab. II). Ich zastosowanie należy jednak poprzedzić doustnym testem prowokacyjnym oceniającym ich bezpieczeństwo.

Alergia na NLPZ

Pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy i/lub anafilaksja wywołwana przez pojedynczy NLPZ

Chociaż farmakologiczne hamowanie COX-1 stanowi najczęstszy patomechanizm reakcji nadwrażliwości na NLPZ, który ma charakter niealergiczny, to jednak istnieją przypadki, w których obraz kliniczny choroby odbiega od przedstawionego powyżej i może sugerować tło alergiczne.

Taką odrębną grupę stanowią pacjenci, którzy reagują pokrzywką, obrzękiem naczynioruchowym lub wstrząsem anafilaktycznym na pojedynczy NLPZ lub ich grupę o zbliżonej strukturze chemicznej. Najlepiej poznana jest tego typu reakcja na leki z grupy pyrazolonów, aczkolwiek opisywano również podobne przypadki po zażyciu innych NLPZ, między innymi ibuprofenu, aspiryny, diklofenaku, indometacyny, paracetamolu, naproxenu, a nawet celekoksybu [47,48].

Leki pyrazolonowe (metamizol, fenylbutazon, sulfinyrazon, propyfenazon) są stosowane ze względu na swoje właściwości przeciwbólowe i przeciwgorączkowe. W wielu krajach są dostępne bez recepty. Już w latach 70. opisano dwa odrębne typy reakcji klinicznych, które mogą rozwinąć się po zażyciu tej grupy leków [49]. W pierwszym przypadku objawy są typowe dla astmy aspirynowej. Tak więc, leki te, podobnie jak pozostałe inhibitory COX-1 wywołują skurcz oskrzeli u chorych, którzy mają przewlekły nieżyt nosa i/lub astmę. Testy skórne z tymi lekami wypadają ujemnie.

W drugiej grupie reakcje występują po zażyciu pojedynczego lub różnych leków z grupy pyrazolonów. Natomiast pozostałe NLPZ o odmiennej strukturze chemicznej, w tym aspiryna, są dobrze tolerowane. W większości przypadków reakcje te dotyczą osób zdrowych; tylko około ¼ z nich ma astmę. Typowe objawy po zażyciu pyrazolonów rozwijają się w ciągu kilku do kilkunastu minut po ich podaniu doustnym lub dożylnym i może to być pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy tkanki podskórnej lub błon śluzowych (w tym krtani), wstrząs anafilaktyczny, nawet zakończony zgonem. Testy skórne wykonane z tymi lekami wypadają, choć nie zawsze, dodatnio [50].

Uważa się, że patomechanizm drugiego spośród opisanych powyżej typów reakcji nadwrażliwości na leki pyrazolonowe, podobnie jak na inne pojedyncze NLPZ, jest alergiczny – IgE-zależny [50]. Przemawiają za tym charakterystyczne dla reakcji alergicznej objawy, czas wystąpienia reakcji po zażyciu leku oraz ewentualne dodatnie wyniki testów skórnych ze sprawczym lekiem, czy też stwierdzenie obecności swoistych przeciwciał IgE w surowicy krwi.

Rozpoznanie opiera się przede wszystkim na charakterystycznym wywiadzie wskazującym na występowanie reakcji natychmiastowej po przyjęciu jednego z NLPZ przy dobrej tolerancji pozostałych leków z tej grupy. Tak więc rozpoznanie jest pewniejsze, jeśli pacjent zażywa bez żadnych problemów inne niż sprawczy leki z grupy NLPZ. Zakładając mechanizm IgE-zależny, ideałem byłoby wykonywanie testów skórnych z lekiem podejrzanym o wywołanie reakcji. Jednakże takie testy nie są powszechnie dostępne. W praktyce klinicznej wykonywane są testy *prick* i śródskórne ze wzrastającymi rozcieńczeniami leków pyrazolonowych (metamizol, noraminofenazon, propyfenazon). Stwierdzono jednak słabą korelację pomiędzy objawami klinicznymi wywoływanymi przez te leki, a wynikami testów skórnych [50]. Poza tym reakcje mogą z upływem czasu ulec wygaszeniu i prawdopodobieństwo uzyskania dodatniego wyniku testów skórnych zmniejsza się wraz z wydłużeniem się czasu jaki upłynął od momentu wystąpienia reakcji polekowej. Należy liczyć się także z ryzykiem wystąpienia reakcji systemowej po śródskórnym podaniu leku. Nie ma przekonujących dowodów co do przydatności wykonywania testów skórnych z pozostałymi NLPZ. Wartość oznaczania swoistych IgE z lekami pyrazolonowymi nie została jak dotąd udowodniona [50]. Pewną nadzieją w diagnostyce alergii na leki pyrazolonowe jest test aktywacji bazofilii (BAT) [51]. W przypadku tego testu również ważne jest, aby został on wykonany odpowiednio wcześniej od momentu wystąpienia reakcji. W celu wykluczenia krzyżowego typu nadwrażliwości (na różne NLPZ) można rozważyć wykonanie doustnego testu prowokacyjnego z alternatywnym lekiem będącym silnym inhibitorem COX-1, na przykład z aspiryną.

Pacjenci powinni unikać pojedynczego leku lub grupy leków (jak w przypadku leków pyrazolonowych) będących przyczyną reakcji niepożądanego. Pozostałe NLPZ mogą być stosowane. Dla pewności bezpieczeństwa każdego alternatywnego, proponowanego choremu leku dobrze jest wcześniej sprawdzić wykonując doustny test prowokacyjny lub podając pierwszą jego dawkę w obecności personelu medycznego.

Reakcje opóźnione wywoływane przez NLPZ

NLPZ mogą być również przyczyną różnych reakcji skórnych oraz narządowych, które w przeciwieństwie do opisanych powyżej rozwijają się w czasie dłuższym niż 24 godziny (czasem nawet po kilku dniach) od ekspozycji na lek. Ten odpowiednio długi czas sugeruje, że w ich patogenezie odgrywają rolę reakcje immunologiczne typu IV z udziałem cytotoksycznych limfocytów T.

Najczęściej spotykane zmiany skórne to: osutka plamisto-grudkowa, rumień trwały, rumień wielopostaciowy, wyprysk kontaktowy i fotokontaktowy [6]. Dwa ostatnie spośród wymienionych schorzeń są wynikiem miejscowego działania NLPZ. Zmiany o bardziej rozległym nasileniu to: uogólniona ostra osutka krostkowa (*acute generalized exanthematous pustulosis*, AGEP) i rumień polekowy z eozynofilią i objawami systemowymi (*drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) [6]. Do bardzo ciężkich, rozległych zmian skórnych wywołanych przez NLPZ należą zespół Stevensa i Johnsa (SJS) oraz toksyczna nekroliza naskórka (*toxic epidermal necrolysis*, TEN) określana też jako zespół Lyella. Są to zespoły rzadkie, ale obarczone dużą śmiertelnością (w 30-50% przypadków) [52]. TEN jest najcięższą formą skórnej reakcji polekowej, w której dochodzi do odwarstwienia naskórka na powierzchni przekraczającej 30% całkowitej powierzchni ciała [52]. W przypadku SJS odwarstwiona powierzchnia nie przekracza 10% [52]. Do reakcji narządowych najczęściej wywołanych przez NLPZ należą polekowe zapalenie wątroby, śródmiąższowe zapalenie nerek, śródmiąższowe zmiany w płucach, aseptyczne zapalenie opon mózgowych.

Rozpoznanie opiera się przede wszystkim na ocenie morfologii i lokalizacji zmian skórnych oraz dokładnym wywiadzie mającym na celu ustalenie związku czasowego pomiędzy zażyciem określonego NLPZ, a wystąpieniem omówionych powyżej zmian. Istotne jest, że czas ten wynosi ponad 24 godziny, a czasem nawet kilka dni. W przypadku

zmian narządowych bardzo ważne jest dokładne przeprowadzenie diagnostyki różnicowej i ustalenie związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy zażyciem podejrzanego leku, a wystąpieniem objawów dysfunkcji danego narządu. To drugie zadanie jest niezwykle trudne. Reakcje immunologiczne typu opóźnionego dotyczące nerek mogą prowadzić do ich niewydolności, zespołu nerczycowego, proteinurii i rozwijają się zazwyczaj po 2-3 tygodniach od początku zażywania danego leku. Zmiany śródmiąższowe w płucach mają tendencję do cofania się po odstawieniu potencjalnie szkodliwego leku. Doniesienia z literatury wskazują na częstsze wywołanie określonych zmian skórnych i narządowych przez pewne leki z grupy NLPZ. Może to być pomocne w ustaleniu rozpoznania.

W przypadku opóźnionych reakcji skórnych, przydatne może okazać się wykonanie testów płatkowych z podejrzanym lekiem. Dotyczy to głównie wyprysku kontaktowego i rumienia trwałego. Jednakże testy płatkowe z NLPZ nie zostały jak dotąd wystarczająco wystandaryzowane i dlatego ich wartość diagnostyczna jest ograniczona [53]. Spośród testów *in vitro*, najbardziej przydatnym do diagnostyki polekowych zmian skórnych podejrzanych o mechanizm immunologiczny typu opóźnionego wydaje się być test transformacji limfocytów (*lymphocyte transformation test*, LTT) [54]. Jednakże w przypadku NLPZ test ten nie został również dostatecznie wystandaryzowany. W wybranych przypadkach można wykonywać biopsję zmian skórnych z ich oceną histopatologiczną.

W postępowaniu terapeutycznym najważniejsze jest jak najszybsze przerwanie stosowania podejrzanego leku. Celem złagodzenia objawów, istnieje niejednokrotnie konieczność stosowania leków antyhistaminowych oraz glikokortykosteroidów systemowo. Ciężkie reakcje skórne wymagają leczenia specjalistycznego na oddziałach intensywnej opieki medycznej.

Piśmiennictwo

- Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5: 309-16.
- Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action of aspirin-like drugs. *Nat New Biol* 1971; 231: 232-5.
- Szczeklik A. The cyclooxygenase theory of aspirin-induced asthma. *Eur Respir J* 1990; 3: 588-93.
- Szczeklik A, Sanak M. The role of COX-1 and COX-2 in asthma pathogenesis and its significance in the use of selective inhibitors. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 339-42.
- Johansson SGO, Bieber T, Dahl R i wsp. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 832-6.
- Cornejo-Garcia JA, Blanca-Lopez N, Dona I i wsp. Hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Curr Drug Metab* 2009; 10: 971-80.
- 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.
- Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M i wsp. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) – classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA and GA2LEN/HANNA. *Allergy* 2011; 66: 818-29.
- Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. The natural history and clinical characteristics of aspirin-exacerbated respiratory diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89: 474-8.
- Widal MF, Abramin P, Lermoyez J. Anaphylaxie et idiosyncrasie. *Presse Med* 1922; 30: 189-92.
- Samter S, Beers RF Jr. Intolerance to aspirin. Clinical studies and consideration of its pathogenesis. *Ann Intern Med* 1968; 68: 975-83.
- Szczeklik A, Gryglewski R, Czerniawska-Mysik G. Relationship of inhibition of prostaglandin biosynthesis by analgesics to asthma attacks in aspirin-sensitive patients. *BMJ* 1975; 1: 67-69.
- Szczeklik A. The cyclooxygenase theory of aspirin-induced asthma. *Eur Respir J* 1990; 3: 588-93.
- Szczeklik A, Niżankowska E, Bochenek G i wsp. Safety of a specific COX-2 inhibitor in aspirin-induced asthma. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 219-25.
- Gyllfors P, Bochenek G, Overholt J i wsp. Biochemical and clinical evidence that aspirin-intolerant asthma subjects tolerate the cyclooxygenase-2 selective analgetic drug celecoxib. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 1116-21.

16. Stevenson DD, Szczeklik A. Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 773-86.
17. Bochenek G, Nagraba K, Niżankowska E i wsp. A controlled study of 9alpha11betaPGF2 (a prostaglandin D2 metabolite) in plasma and urine of patients with bronchial asthma and healthy controls after aspirin challenge. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 743-9.
18. Sanak M, Bochenek G, Faber J i wsp. Elevated urinary leukotriene E4 excretion in asthma: a comparison of HPLC-mass spectrometry and ELISA. *Allergy* 2010; 65: 663-4.
19. Cowburn AS, Śladek K, Soja J i wsp. Over expression of leukotriene C4 synthase in bronchial biopsies from patients with aspirin intolerant asthma. *J Clin Invest* 1998; 101: 834-46.
20. Dekker JW, Niżankowska E, Schmitz-Schumann M i wsp. Aspirin-induced asthma and HLA-DRB1 and HLA-DPB1 genotypes. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 574-7.
21. Sanak M, Pierzchalska M, Bazan-Socha S i wsp. Enhanced expression of the leukotriene C4 synthase due to overactive transcription of an allelic variant associated with aspirin-intolerant asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000; 23: 290-6.
22. Szczeklik A. Aspirin-induced asthma as a viral disease. *Clin Allergy* 1988; 18: 15-20.
23. Szczeklik A, Niżankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. *Eur Respir J* 2000; 16: 432-6.
24. Bochenek G, Niżankowska E, Szczeklik A. The atopy trait in hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy* 1996; 51: 16-23.
25. 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.
26. Bavbek S, Dursun AB, Dursun E i wsp. Safety of meloxicam in aspirin-hypersensitive patients with asthma and/or nasal polyps. A challenge proven study. *Int Arch Allergy Immunol* 2007; 142: 64-9.
27. Levy MB, Fink JN. Anaphylaxis to celecoxib. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87: 72-3.
28. Niżankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Mastalerz L i wsp. EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. *Allergy* 2007; 62: 1111-8.
29. Niżankowska E, Bestyńska-Krypel A, Ćmiel A i wsp. Oral and bronchial provocation tests with aspirin for diagnosis of aspirin-induced asthma. *Eur Respir J* 2000; 15: 863-9.
30. Dahlen B, Zetterstrom O. Comparison of bronchial and per oral provocation with aspirin in aspirin-sensitive asthmatics. *Eur Respir J* 1990; 3: 527-34.
31. Milewski M, Mastalerz L, Niżankowska E i wsp. Nasal provocation test with lysine-aspirin for diagnosis of aspirin-sensitive asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 581-6.
32. Alonso-Llamazares A, Martinez-Cocera, Dominiguez-Ortega J i wsp. Nasal provocation test (NPT) with aspirin: a sensitive and safe method to diagnose aspirin-induced asthma (AIA). *Allergy* 2002; 57: 632-5.
33. Gamboa P, Sanz ML, Caballero MR i wsp. 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.
34. Celik GE, Schroeder JT, Hamilton RG i wsp. Effect of in vitro aspirin stimulation on basophils in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 1522-31.
35. Pierzchalska M, Mastalerz L, Sanak M i wsp. 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; 3: 1785-91.
36. Mewes T, Riechelmann H, Klimek L. Increased in vitro cysteinyl leukotriene release from blood leukocytes in patients with asthma, nasal polyps, and aspirin intolerance. *Allergy* 1996; 51: 506-10.
37. Kowalski ML, Ptasińska A, Bieńkiewicz B i wsp. Differential effects of aspirin and misoprostol on 15-hydroxyeicosatetraenoic acid generation by leukocytes from aspirin-sensitive asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 505-12.
38. Kowalski ML, Ptasińska A, Jędrzejczak M i wsp. Aspirin-triggered 15-HETE generation in peripheral blood leukocytes is a specific and sensitive Aspirin-Sensitive Patients Identification Test (ASPISTest). *Allergy* 2005; 60: 1139-45.
39. Settupane RA, Schrank PJ, Simon RA i wsp. Prevalence of cross-sensitivity with acetaminophen in aspirin-sensitive asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 480-5.
40. Berges-Gimeno M, 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.
41. Mastalerz L, Setkiewicz M, Sanak M i wsp. Hypersensitivity to aspirin: common eicosanoid alterations in urticaria and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 771-5.
42. Asero R. Predictive value of autologous plasma skin test for multiple nonsteroidal anti-inflammatory drug intolerance. *Int Arch Allergy Immunol* 2007; 144: 226-30.
43. Setkiewicz M, Mastalerz L, Podolec-Rubiś M i wsp. Clinical course and urinary eicosanoids in patients with aspirin-induced urticaria followed up for 4 years. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 174-8.
44. Asero R. Risk factors for acetaminophen and nimesulide intolerance in patients with NSAID-induced skin disorders. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 82: 554-8.
45. Bavbek S, Celik G, Ozer F i wsp. Safety of selective COX-2 inhibitors in aspirin/NSAID intolerant patients: comparison of nimesulide, meloxicam and rofecoxib. *J Asthma* 2004; 41: 67-75.
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. Canto MG, Andreu I, Fernandez J i wsp. Selective immediate hypersensitivity reactions to NSAIDs. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9: 293-7.
48. Grob M, Pichler WJ, Wutrich B. Anaphylaxis to celecoxib. *Allergy* 2002; 57: 264-5.
49. Czerniawska-Mysik G, Szczeklik A. Idiosyncrasy to pyrazolone-drugs. *Allergy* 1981; 36: 381-4.
50. Kowalski ML, Bienkiewicz B, Woszczek G i wsp. Diagnosis of pyrazolone drug sensitivity: clinical history versus skin testing and in vitro testing. *Allergy Asthma Proc* 1999; 20: 347-52.
51. Gomez E, Blanca-Lopez N, Torres MJ i wsp. Immunoglobulin E-mediated immediate allergic reactions to dipyrone: value of basophil activation test in the identification of patients. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 1217-24.
52. Gerull R, Nelle M, Schaible T. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: a review. *Crit Care Med* 2011; 39: 1521-32.
53. Romano A, Viola M, Gaeta F i wsp. Patch testing in non-immediate drug eruptions. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2008; 4: 66-74.
54. Ebo DG, Leysem J, Mayorga C i wsp. The in vitro diagnosis of drug allergy: status and perspectives. *Allergy* 2011; 66: 1275-86.