

Analiza stężenia alergenowoswoistych IgE przeciwko niesteroidowym lekom przeciwzapalnym w materiale własnym

Analysis of concentration allergenspecific IgE against non-steroidal anti-inflammatory drugs in own material

KINGA LIS, ZBIGNIEW BARTUZI

Katedra i Klinika Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych CM w Bydgoszczy UMK w Toruniu

Streszczenie

Wprowadzenie. Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) zajmują obecnie czołową pozycję pod względem częstości wywoływanych reakcji nadwrażliwości na leki.

Cel. Praca miała na celu analizę skierowań na oznaczenie stężenia alergenowoswoistych immunoglobulin E (asIgE) przeciwko lekom z grupy NLPZ i wyniki tych analiz zarejestrowanych w Pracowni Immunologiczno-Alergologicznej Kliniki Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych SU nr 2 im. Jana Bizuela w Bydgoszczy w okresie czasu od 17.04.2012 do 16.04.2017.

Materiał i metody. Przy analizie skierowań uwzględniono liczbę zleceń, płeć i wiek pacjentów, rodzaj leków, względem których zlecono oznaczenie asIgE oraz inne badania towarzyszące. Uzyskane wyniki poddano analizie pod kątem obecności swoistych IgE.

Wyniki. Oznaczenia asIgE dla leków NLPZ stanowiły 2,47% wszystkich skierowań, które wpłynęły do laboratorium w uwzględnionym okresie czasu. Zlecenia obejmowały oznaczenia asIgE dla następujących leków: kwas acetylosalicylowy, paracetamol, ibuprofen, ketoprofen i pyralgina. Najczęściej zlecano oznaczenie asIgE dla kwasu acetylosalicylowego, kolejno dla ketoprofenu, ibuprofenu, paracetamolu i pyralginy. Połowię skierowań obejmujących asIgE dla leków towarzyszyło zlecenie oznaczenia alergenowoswoistych immunoglobulin E dla innych alergenów lub ich mieszanin. Uzyskano jeden wynik pozytywny asIgE dla ketoprofenu.

Wnioski. Analizowane wyniki badań sugerują niezależne od IgE podłoże obserwowanych objawów związanych z zażywaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub też nieokreśloną ich przyczynę niezwiązaną z tymi lekami.

Słowa kluczowe: nadwrażliwość, alergia, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), IgE, zlecenie na badanie laboratoryjne

Summary

Introduction. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) currently occupy a leading position in the frequency of drug-induced hypersensitivity reactions.

Aim. The present paper analyses referrals for laboratory tests with regard to determination of NSAIDs-specific IgE as well as the results of these tests. The abovementioned referrals were sent to the Immunological and Allergological Laboratory of the Department of Allergology, Clinical Immunology and Internal Diseases at University Hospital No. 2 in Bydgoszcz between 17.04.2012 and 16.04.2017.

Material and methods. The analysis took into account age and sex of patients, number of referrals, the type of drugs for which IgE determination had been ordered, as well as accompanying tests. The obtained results were analyzed for the presence of specific IgE.

Results. It was observed that the asIgE determined for NSAIDs accounted for 2.47% of all referrals that had been received by the laboratory. The orders included asIgE for the following drugs: acetylsalicylic acid, paracetamol, ibuprofen, ketoprofen and pyralgine. The most commonly ordered laboratory test was asIgE for aspirin, less often for ketoprofen, ibuprofen, paracetamol and metamizole. Half of the referrals for NSAIDs-specific IgE were combined with referrals for asIgE for other allergens and their mixtures. Only one positive ketoprofen-specific IgE test result was obtained.

Conclusions. The analysis of test results suggests non-IgE mediated bases of hypersensitivity symptoms associated with NSAIDs or other undetermined causes not connected with these drugs.

Keywords: hypersensitivity, allergy, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), IgE, referral for laboratory tests

WSTĘP

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) należą do jednych z najczęściej stosowanych na świecie preparatów spośród środków dostępnych bez recepty [1]. Choć przyjmuje się, że niesteroidowe leki przeciwzapalne stanowią drugą co do częstości przyczynę występowania reakcji nadwrażliwości spowodowanych przez leki [2], to według niektórych danych w Polsce nadwrażliwość na leki z grupy NLPZ plasuje się na pierwszym miejscu, wyprzedzając nawet antybiotyki [3]. Ze względu na łatwą dostępność tych preparatów, niesteroidowe leki przeciwzapalne często są nadużywane lub przyjmowane w niedozwolonych dawkach. Zdarza się również, że stosowane są jednocześnie preparaty z różnych grup należących do NLPZ [1, 4].

Podstawowy mechanizm działania tej grupy leków opiera się o reakcję zahamowania cyklooksygenazy (COX-1, COX-2), która odgrywa kluczową rolę w przemianach kwasu arachidonowego (*arachidonic acid*, AA), co skutkuje ograniczeniem syntezy prostaglandyn prozapalnych, w tym głównie prostaglandyny E2 (PGE2). Klasyczne nieselektywne NLPZ oraz aspiryna blokują obydwie izoformy COX, zaś przeciwzapalne leki niesteroidowe nowej generacji preferencyjnie lub wybiórczo hamują jedynie COX-2 [5].

Nadwrażliwość na NLPZ charakteryzuje się bardzo zróżnicowanym spectrum obserwowanych objawów obejmujących zarówno, ciężkie reakcje ogólnoustrojowe, jak i zmiany skórne lub różnorodne reakcje ze strony nosa, uszu czy oskrzeli. Niepożądane reakcje na tego typu leki mogą mieć również charakter wielonarządowy [6, 7].

Mechanizmy nadwrażliwości na leki z grupy NLPZ obejmują, zarówno reakcje immunologiczne z udziałem przeciwciał lub uczulonych komórek (nadwrażliwość alergiczna IgE-zależna lub IgE-niezależna), jak i reakcje nieimmunologiczne (nadwrażliwość niealergiczna), związane z mechanizmem działania leku [8].

Większość reakcji nadwrażliwości na NLPZ ma charakter nieimmunologiczny o trudnym do określenia patomechanizmie, gdzie nie udaje się jednoznacznie określić podłoża obserwowanych objawów. Reakcje te są między innymi związane z aktywnością biologiczną samego leku i jego oddziaływaniem na cykl przemian kwasu arachidonowego poprzez blokowanie cyklooksygenaz, co skutkuje między innymi nadmiernym wytwarzaniem leukotrienów cysteinylowych oraz niedoborem lipoksyn [3, 4, 7].

Mnogość mechanizmów reakcji nadwrażliwości na NLPZ stwarza znaczny problem diagnostyczny. Podstawą diagnostyki jest dobrze zebrany wywiad mający na celu w pierwszej kolejności ustalenie czy objawy niepożądane po zażyciu leku wynikały z jego działania farmakologicznego i należą do przewidywanych reakcji, które mogą wystąpić po tego typu lekach, czy też należy je zaliczyć do nieprzewidywanych reakcji niepożądanych – reakcji nadwrażliwości. Istotne są również dane dotyczące czasu jaki upłynął od przyjęcia leku do wystąpienia objawów oraz ocena obserwowanych zmian i chorób współistniejących. Dane zebrane z wywiadu pozwalają wstępnie zakwalifikować pacjenta do któregoś z mechanizmów reakcji i określić prawdopodobieństwo ich wystąpienia po innych niesteroidowych lekach przeciwzapalnych [3, 8].

Reakcje nadwrażliwości na NLPZ mogą mieć charakter tzw. reakcji krzyżowo-reaktywnych, występujących po wielu lekach hamujących COX-1, wówczas po wystąpieniu nadwrażliwości pacjent nie toleruje leków mających właściwość

hamowania cyklooksygenazy-1 (tj. ok. 80% NLPZ), lub mogą to być reakcje na pojedyncze leki z grupy NLPZ, gdzie nadwrażliwość objawia się po zastosowaniu jednego, konkretnego leku zaś pozostałe są dobrze tolerowane. Ponad 80% wszystkich reakcji nadwrażliwości po niesteroidowych lekach przeciwzapalnych to reakcje krzyżowo-reaktywne [6, 8].

Nadwrażliwość alergiczna na NLPZ z udziałem IgE może dotyczyć każdego pojedynczego leku z grupy NLPZ, choć najczęściej stwierdza się ją w grupie pyrazolonów [4]. Przy podejrzeniu nadwrażliwości na jeden lek z grupy NLPZ można posłużyć się testami serologicznymi, w których mierzy się stężenie swoistych IgE względem konkretnego leku, jednak testy do oznaczania lekowo-swoistych IgE często są niedostępne lub nie są wystarczająco zwalidowane [6].

Celem pracy była analiza wyników oznaczenia surowiczego stężenia alergenowo-swoistej immunoglobuliny E (asIgE) względem leków z grupy NLPZ oraz wyników badań im towarzyszących, które zastały wykonane rutynowo, na podstawie zleceń lekarskich na badanie laboratoryjne zarejestrowanych w Pracowni Immunologiczno-Alergologicznej Kliniki Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych SU nr 2 im. Jana Bizuela w Bydgoszczy, w okresie od dnia 17.04.2012r. do dnia 16.04.2017r.

MATERIAŁ I METODY

Materiał do badań stanowiły archiwalne zapisy z Ksiąg Zleceń i Wyników Badań Pracowni Immunologiczno-Alergologicznej Kliniki Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych w Bydgoszczy, w której rejestrowane są wszystkie zlecenia wpływające do Pracowni oraz wyniki przeprowadzonych badań laboratoryjnych.

Ocenie poddano wyniki oznaczania stężenia swoistych IgE względem leków z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych, całkowitego IgE oraz innych badań zleconych równocześnie, przez lekarzy prowadzących, od dnia 17.04.2012r. do dnia 16.04.2017r., u pacjentów Przychodni Alergologicznej oraz Kliniki Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych, zgłaszających różnego rodzaju objawy, które wiązały z zażyciem NLPZ, sugerujące nadwrażliwość na tą grupę leków.

Oznaczenia laboratoryjne, z wyjątkiem asIgE dla alergenów pokarmowych, przeprowadzone zostały techniką EIA (*enzyme immunoassay*), na aparacie HYTEC288 firmy HYCOR, z użyciem odczynników dedykowanych do tego analizatora. Stężenie IgE swoistych dla alergenów pokarmowych oznaczone zostało techniką FEIA (*fluoro enzyme immunoassay*), na aparacie ImmunoCAP 100 (Phadia, Termofisher), z zastosowaniem zestawów odpowiednich dla tego urządzenia. Wszystkie analizy przeprowadzono z zachowaniem wymogów kalibracji analizatorów i kontroli przebiegu procesu analitycznego.

Wyliczenie wartości procentowych i średnich oraz opracowanie graficzne wyników wykonano za pomocą programu Microsoft Office Excel 2007.

WYNIKI

Łącznie w okresie od dnia 17.04.2012r. do dnia 16.04.2017r. do Pracowni Immunologiczno-Alergologicznej Kliniki Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych Szpitala Uniwersyteckiego nr 2 w Bydgoszczy wpłynęło 4848 zleceń na badanie laboratoryjne powiązane z diagnostyką choroby alergicznej (tab. I). W tym

czasie oznaczenie swoistych przeciwciał IgE względem leków z grupy NLPZ zlecono u 120 pacjentów (89 kobiet i 31 mężczyzn), co stanowiło 2,48% wszystkich zleceń. Liczba zleceń na badania, w kierunku diagnostyki nadwrażliwości na leki, w poszczególnych latach rozkładała się nierównomiernie (tab. I).

Wiek pacjentów mieścił się w granicach od 16 do 83 lat (kobiety 16-83; mężczyźni 18-79). Najwięcej badań (60,84%) zlecono u osób w wieku 40-69 lat, zarówno w przypadku kobiet (59,55%) jak i w przypadku mężczyzn (64,51%).

Zlecenia dotyczyły oznaczenia stężenia swoistych immunoglobulin E względem kwasu acetylosalicylowego - ASA (118), ketoprofenu (108), ibuprofenu (75), paracetamolu (70) oraz metamizolu (pyralginy) (2). Łącznie u 120 pacjentów zlecono 374 badania oznaczenia lekowo-swoistych IgE, z czego wykonano 372 analizy. Ze względu na brak odczynnika odstąpiono od wykonania oznaczenia asIgE dla metamizolu.

Zmierzone stężenie lekowo-swoistych przeciwciał w klasie IgE (asIgE) w 99,73% przypadków było niższe od 0,35 IU/ml (371 wyników ujemnych na 372 wykonane analizy). Zaledwie u jednego pacjenta otrzymano słabo pozytywny wynik testu dla ketoprofenu (0,38 IU/ml). U tego pacjenta zlecono również oznaczenie stężenia asIgE dla kwasu acetylosalicylowego. Otrzymany wynik był w klasie 0.

Badania zlecane były względem pojedynczych leków lub też względem kilku preparatów. W przypadku badań obejmujących stężenie asIgE dla kilku NLPZ zlecenia obejmowały różne ich układy (ryc. 1). W kolejnych latach analizowanego okresu czasu zmienił się profil zlecanych badań. Wzrosła ilość skierowań celem jednoczesnego oznaczenia asIgE względem ASA, paracetamolu, ketoprofenu i ibuprofenu w stosunku do zleceń oznaczenia asIgE względem pojedynczych preparatów (ryc. 2).

W 77 przypadkach zleceniu oznaczenia swoistych przeciwciał IgE względem leków towarzyszyło zlecenie oznaczenia całkowitego stężenia immunoglobuliny E (tIgE).

Stężenie tIgE w surowicy w 73% przypadków (56 pacjentów) mieściło się w zakresie do 100 IU/ml, 26% (20 pacjentów) wyników przekroczyło 100 IU/ml, jeden wynik był wyższy niż 1000 IU/ml.

50% skierowań stanowiły takie, gdzie oprócz oznaczenia stężenia asIgE dla NLPZ zlecono również oznaczenie asIgE dla innych alergenów.

W tej grupie u 37 pacjentów zlecono oznaczenie alergenowoswoistych IgE w panelach przesiewowych dla alergenów wziewnych (MA1) lub pokarmowych (MA4) (ryc. 3). Wynik dodatni uzyskano u 4 pacjentów w przypadku MA1 (średnio: 1,2 IU/ml; min: 0,86 IU/ml; max: 1,92 IU/ml), w tym u jednego pacjenta również dla MA4 (1,8 IU/ml).

W dwóch przypadkach wynikowi asIgE dla MA1 towarzyszyło stężenie tIgE przekraczające 100 IU/ml.

W 12 przypadkach zleceniom wykonania badania stężenia IgE swoistych względem NLPZ towarzyszyło zlecenie oznaczenia asIgE dla roztoczy kurzu domowego *Dermatophagoides farinae* i *Dermatophagoides pteronyssinus* łącznie (ryc. 3). Zmierzone stężenie było niższe niż 0,35 IU/ml we wszystkich badanych surowicach.

U 11 pacjentów zlecono równocześnie oznaczenie asIgE dla NLPZ oraz IgE swoistych dla różnych alergenów pokarmowych (ryc. 3, tab. II), najczęściej jabłka i banana (tab. II). Dodatkowo wyniki otrzymano tylko u jednego pacjenta dla alergenów mąki pszennej (3,3 IU/ml) i mąki żytniej (1,22 IU/ml). W jednym przypadku stwierdzono wykrywalne stężenie asIgE dla białek mleka krowiego (0,14 IU/ml), przy współwzrastającym, wysokim (863,35 IU/ml) stężeniu tIgE.

Pozostałe badania towarzyszące stanowiły pojedyncze zlecenia na oznaczenie IgE swoistych dla alergenów naskórków zwierząt (kot, pies), mieszanek alergenów pyłków traw, chwastów, pyłków drzew, jadów owadów błonkoskrzydłych, pleśni lub lateksu (ryc. 3). W tych przypadkach wszystkie wyniki asIgE lokowały się w klasie 0.

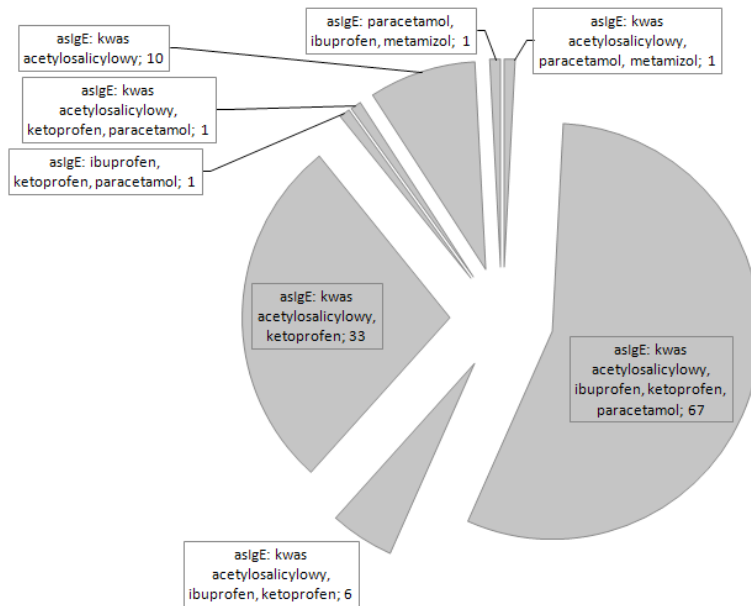
DYSKUSJA

Według danych raportu Centrum Badania Opinii Społecznej z 2016 roku Polska jest krajem o relatywnie dużej konsumpcji leków dostępnych bez recepty (ang. *over the counter*, OTC), w tym przeciwbólowych, przeciwzapalnych oraz łagodzących objawy przeziębienia i grypy [1]. Planowane jest również zwiększenie dostępności w wolnej sprzedaży leków przeciwzapalnych, które dotychczas były wydawane wyłącznie z przepisu lekarza, jak np. ketonal [9]. 89% dorosłych respondentów, w ciągu roku poprzedzającego badanie, stosowało jakiegokolwiek leki lub suplementy diety OTC, z czego 68% przypadkało na leki przeciwbólowe i przeciwzapalne. Samodzielne stosowanie leków dostępnych bez recepty lokowało się na trzecim miejscu (21% dorosłych), po przyjmowaniu środków przepisanych przez lekarza (30%) oraz tzw. kuracjach domowych (29%) [1].

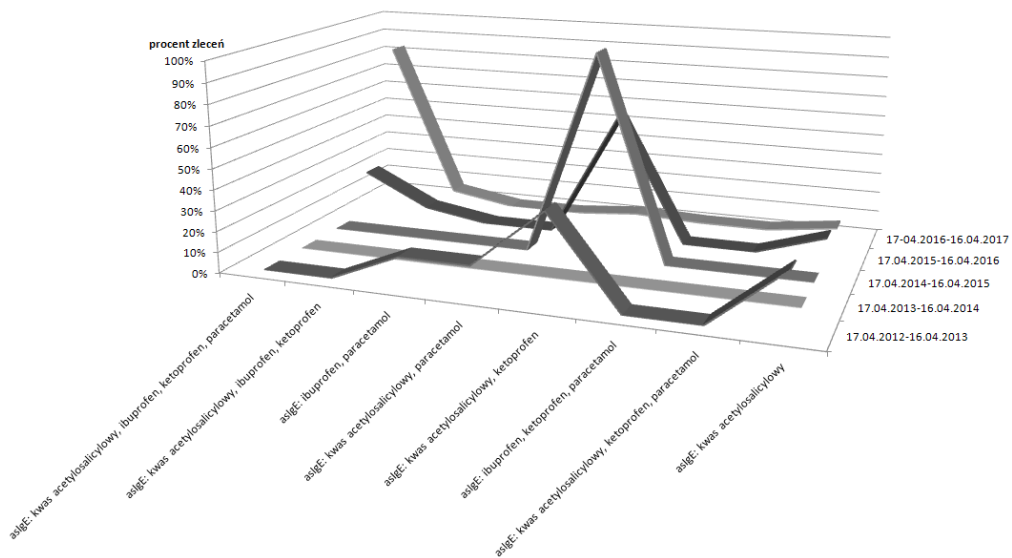
Niesteroidowe leki przeciwzapalne są łatwo dostępnymi farmaceutykami o uznanej skuteczności przeciwbólowej i przeciwzapalnej, co powoduje, że pacjenci chętnie po nie sięgają, przyjmując nie tylko pojedyncze preparaty, ale również ich rozmaite kombinacje, również w dawkach wyższych niż zalecane [7]. Jak podaje raport CBOS 28% osób uczestniczących w badaniu stosowało leki i preparaty farmaceutyczne OTC w niewłaściwy sposób, tj. niezgodnie z zaleceniami, np. zwiększając dawkę, używając ich dłużej niż było to wskazane, lekceważąc skutki uboczne lub przeciwwskazania, bądź przyjmując lek z przyzwyczajenia [1].

Tabela I. Ilościowy i procentowy rozkład zarejestrowanych zleceń: ogółem i asIgE dla NLPZ przypadający na kolejne etapy analizowanego okresu czasu

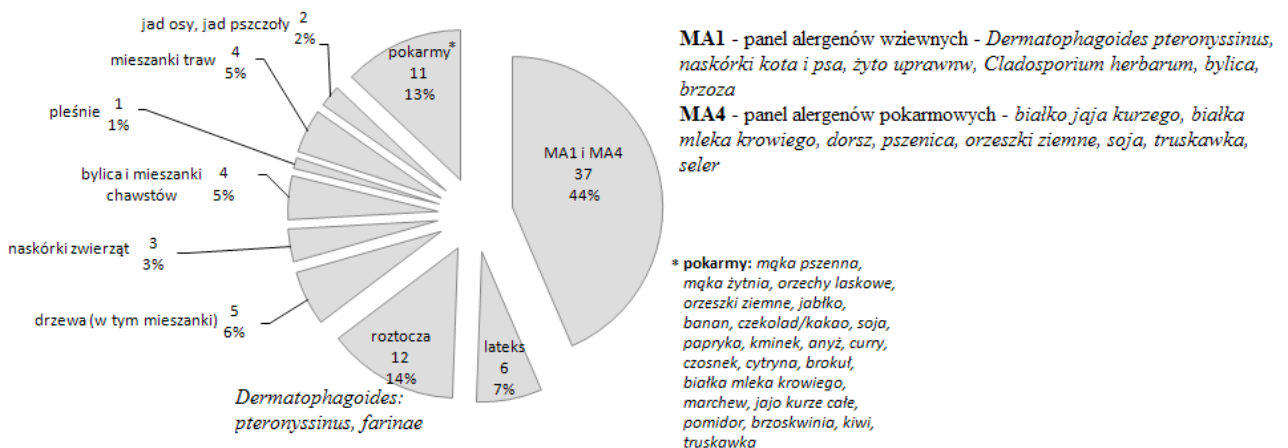
	17.04.2012 – 16.04.2013	17.04.2013 – 16.04.2014	17.04.2014 – 16.04.2015	17.04.2015 – 16.04.2016	17.04.2016 – 16.04.2017
Liczba (%) zleceń ogółem	728 (15,02%)	916 (18,89%)	947 (19,53%)	1044 (21,53%)	1213 (25,02%)
Liczba (%) zleceń asIgE-NLPZ	7 (6%)	0 (0%)	5 (4%)	37 (31%)	71 (59%)



Ryc. 1. Konfiguracja zleconych oznaczeń alergenowo swoistych IgE względem leków z grupy NLPZ



Ryc. 2. Procentowy rozkład konfiguracji zleconych oznaczeń asIgE względem leków z grupy NLPZ w poszczególnych latach analizowanego okresu czasu



Ryc. 3. Procentowy rozkład badań zleconych wspólnie z oznaczeniem asIgE dla leków z grupy NLPZ

Tabela II. Rozkład zleceń na oznaczenie IgE swoistej dla alergenów pokarmowych współtowarzyszących zleceniom oznaczenia aslgE dla NLPZ

Alergen, względem którego zlecono oznaczenie aslgE	Liczba zleconych badań
jablko	6
banan	6
czekolada/kakao	2
mąka pszenna	2
mąka żytnia	2
orzech laskowy	2
orzyszki ziemne	2
papryka	2
białka mleka krowiego	2
marchew	2
pomidor	2
brzoskwinia	2
truskawka	2
kiwi	2
przyprawy MIX (kminek, czosnek, anyż, curry)	2
soja	1
brokuł	1
jaja kurze całe	1
razem	41

Salicylany naturalnego pochodzenia stosowano w leczeniu od czasów starożytnych [4]. Od momentu wprowadzenia do użycia syntetycznej aspiryny jest ona jednym z najczęściej stosowanych leków na całym świecie. Pierwszy opis przypadku ostrego obrzęku naczynioruchowego po zażyciu tabletki aspiryny pochodzi już z roku 1902 [10]. W 1911 r. Gilbert opisał przypadek nadwrażliwości na aspirynę pod postacią duszności astmatycznej, zaburzeń rytmu serca, obrzęku i świądu w obrębie okolic oczu, ust i twarzy u 40-letniej kobiety, 15 minut po doustnym przyjęciu niewielkiej dawki tego leku z powodu bólu głowy, który po zażyciu leku dodatkowo znacznie się nasilił [11]. W latach 20. XX wieku opisano po raz pierwszy związek pomiędzy nadwrażliwością na aspirynę, a występowaniem polipów nosa i astmy [12], który później określono mianem triady aspirynowej [13]. Aktualnie niesteroidowe leki przeciwzapalne stanowią jedną z głównych grup leków, będących przyczyną występowania reakcji niepożądanych [8, 14, 15].

Częstotliwość chorób alergicznych obserwowanych w populacji systematycznie wzrasta, co może również znajdować odzwierciedlenie we wzrastającej liczbie skierowań na badania laboratoryjne związane z diagnostyką alergii, zaobserwowane również w niniejszej pracy.

Wzrastająca liczba przypadków reakcji nadwrażliwości po niesteroidowych lekach przeciwzapalnych może być odpowiedzią na coraz łatwiejszą dostępność tej grupy leków [8]. W populacji polskiej zaobserwowano wzrost stosowania tej grupy leków z 61% w roku 2010 do 68% w roku 2015 [1]. Według niektórych danych literaturowych szacuje się, że niesteroidowe leki przeciwzapalne są odpowiedzialne za około 21-25% wszystkich polekowych reakcji niepożądanych u osób dorosłych, zaś reakcje nadwrażliwości dotyczą od 0,5% do 1,9% populacji ogólnej [16]. Liczba ta wzrasta radykalnie jeśli nadwrażliwość na NLPZ towarzyszy innym chorobom o podłożu alergicznym [7]. Także w analizowanym materiale zlecenia dotyczące diagnostyki nadwrażliwości na niesteroidowe leki przeciwzapalne stanowiły blisko 2,5% wszystkich zarejestrowanych skierowań.

Atopia jest jednym z dyskutowanych czynników ryzyka predysponujących do reakcji nadwrażliwości na niesteroidowe leki przeciwzapalne [17]. W 64% analizowanych przypadków zleceniu oznaczenia swoistych przeciwciał IgE względem leków towarzyszyło zlecenie oznaczenia całkowitego stężenia immunoglobuliny E. Większość uzyskanych wyników nie przekraczała 100 IU/ml, co nie sugeruje atopowego podłoża choroby, choć nie pozwala go również jednoznacznie wykluczyć.

ASA/NLPZ wywoływać mogą wiele działań niepożądanych zależnych od ich własności farmakologicznych. Nadwrażliwość na leki może zależeć od indywidualnej odpowiedzi immunologicznej, zaburzeń metabolicznych oraz wrażliwości uwarunkowanej genetycznie i płci [7, 18, 19]. Dane literaturowe wskazują, że reakcje nadwrażliwości na niesteroidowe leki przeciwzapalne częściej obserwowane są u kobiet niż u mężczyzn [20, 21]. Co może być spowodowane z zależną od płci wydolnością metaboliczną, szybkością wydalania przez nerki, masą ciała i ilością tkanki tłuszczowej [22, 23]. Według niektórych danych, kobiety mogą stanowić nawet 70,5% osób, spośród tych, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości na NLPZ [14]. Na podstawie przeanalizowanych zleceń zaobserwowano, że kobiety stanowiły 70% badanych osób. Obserwacja ta znajduje również odzwierciedlenie w danych wynikających z raportu CBOS, według których, kobiety znacznie częściej sięgają po niemal wszystkie preparaty farmakologiczne dostępne bez recepty niż mężczyźni, a zależność ta jest szczególnie widoczna w przypadku leków przeciwbólowych i przeciwzapalnych (75% wobec 60%) [1].

Wiek jest, obok płci, jednym spośród najczęściej wymienianych czynników ryzyka wystąpienia reakcji nadwrażliwości na niesteroidowe leki przeciwzapalne. Może być to spowodowane, zarówno przez zmianę aktywności enzymów związaną dynamiką gospodarki hormonalnej w procesie dojrzewania [20, 23], jak i zwalniającym, wraz z wiekiem, tempem metabolizowania leków. U osób starszych wzrasta również spożycie leków przeciwbólowych i przeciwzapalnych, co związane jest z częstszymi sytuacjami związanymi z koniecznością zastosowania tych substancji zarówno w leczeniu jak i w profilaktyce. W analizowanym okresie czasu najwięcej zleceń na oznaczenie aslgE dla leków z grupy NLPZ wystawiono dla osób powyżej 40. roku życia, po-

dobnie jak obserwowano we wcześniejszych doniesieniach [14]. Także jedyny wynik pozytywny otrzymano u osoby w wieku 65 lat. Nie sposób natomiast na podstawie dostępnego do analizy materiału ocenić czy częstość zlecenia tych badań jest większa u dzieci czy u osób dorosłych, ze względu na charakter jednostek kierujących, w których dzieci nie są leczone.

Zróznicowana manifestacja kliniczna nadwrażliwości na niesteroidowe leki przeciwzapalne wynika z mnogości mechanizmów etiopatogenetycznych zaangażowanych w ich rozwój. W niektórych przypadkach reakcji natychmiastowych możliwe jest IgE-zależne podłoże nadwrażliwości. W przypadku pirazonów opisano zarówno udział mechanizmów zaangażowanych w procesy przewlekłe, związanych z blokowaniem cyklooksygenazy, jak i zależnych od IgE procesów uczestniczących w reakcjach natychmiastowych [24]. Już w 1958 roku Halpern i Holzer [25] opisali przypuszczalny mechanizm nadwrażliwości na pojedynczą grupę NLPZ, pochodną pyrazolonu, sugerując udział w tej reakcji obecnych we krwi „reagin”, które w latach 60. XX wieku zidentyfikowano jako IgE. Przy podejrzeniu nadwrażliwości na jeden lek z grupy NLPZ można posłużyć się testami serologicznymi, w których mierzy się stężenie swoistych IgE względem konkretnego leku, jednak testy do oznaczania lekowo-swoistych IgE często są niedostępne lub nie są wystarczająco zwalidowane [6]. W niniejszej pracy stężenie alergenowo swoistych IgE mierzone było całkowicie zautomatyzowaną, certyfikowaną do diagnostyki (IVD), metodą immunochemiczną EIA (*enzyme immunoassay*).

Nadwrażliwość alergiczna na NLPZ z udziałem IgE może dotyczyć każdego pojedynczego leku z grupy NLPZ, choć najczęściej stwierdza się ją w grupie pyrazolonów [4]. W literaturze opisywane są wyniki badań, gdzie testami ELISA wykrywano przeciwciała swoiste klasy IgE dla leków z tej grupy u osób z objawami nadwrażliwości typu natychmiastowego [26]. Należy jednak zwrócić uwagę, że tylko część reakcji natychmiastowych, w tym objawy anafilaksji, obserwowanych po zastosowaniu niesteroidowych leków przeciwzapalnych ma charakter alergiczny, zależny od IgE. Dlatego oznaczenie stężenia sIgE, w tej grupie chorych wydaje się mieć bardzo ograniczone znaczenie diagnostyczne. Dyskutowane wyniki wydają się potwierdzać to spostrzeżenie. Na 372 wykonane oznaczenia alergenowo swoistych IgE względem czterech różnych niesteroidowych leków przeciwzapalnych 371 wyników znajdowało się w klasie 0. Jedyny pozytywny wynik testu lokował się na granicy czułości analitycznej zastosowanej metody.

Pomimo, że wywiad lekarski stanowi niezaprzeczalnie podstawę diagnostyki chorób alergicznych to zdarza się, że jest on niewystarczający do postawienia rozpoznania [27], szczególnie jeśli objawy są niespecyficzne i trudno na ich podstawie określić konkretny czynnik sprawczy. Może to znaleźć odzwierciedlenie w profilu analizowanych zleceń. U 50% pacjentów oprócz oznaczenia asIgE względem NLPZ zlecono również oznaczenie IgE swoistych względem innych alergenów. Ponad 60% nie dotyczyło konkretnego źródła. Były to zlecenia na badania przesiewowe, uwzględniające zarówno alergeny wziewne jak i pokarmowe. Pozytywne wyniki tego typu testów lub wysokie tIgE w surowicy uzyskano u niewielkiego odsetka chorych. Takie rezultaty mogą sugerować niejasny czynnik sprawczy objawów obserwowanych przez pacjenta.

Żywność może być istotnym źródłem salicylanów naturalnego pochodzenia. Jak zaobserwowano w niniejszej

pracy ponad 50% skierowań na badanie laboratoryjne stanowiły zlecenia, w których uwzględniono pokarmy różnego pochodzenia jako potencjalną przyczynę dolegliwości. W dyskutowanej pracy badanie oznaczania stężenia IgE swoistych dla pokarmów zlecono jedynie u 11 na 120 pacjentów. Dodatkowo wyniki tych testów zaobserwowano jedynie u dwóch badanych i tylko dla trzech alergenów, co sugeruje, że wskazane przez pacjentów pokarmy prawdopodobnie nie stanowiły przyczyny obserwowanych przez nich objawów lub też miały one inne przyczyny niż IgE zależna nadwrażliwość na dany alergen pokarmowy. Najczęściej zlecano asIgE dla alergenów jabłka i banana, które w zależności od odmiany oraz sposobu przetwarzania mogą zawierać zarówno znikome jak i bardzo duże stężenie salicylanów [28].

Według dostępnych danych, w przypadku nadwrażliwości na aspirynę, jako jedyny lek przeciwzapalny, szacowany odsetek dotkniętych nią osób, kształtuje się na poziomie 0,3%-2,5% populacji generalnej [29, 30]. Dostępne są doniesienia, w których na podstawie badań i wywiadu oszacowano, że za 40% reakcji nadwrażliwości po NLPZ odpowiadała aspiryna, zaś w 32% czynnikiem inicjującym był ibuprofen [14]. Według innych badań kwas acetylosalicylowy był przyczyną nadwrażliwości polekowej u 8,6%, zaś paracetamol u 1,7% osób, przy czym badanie uwzględniało nie tylko leki z grupy NLPZ [20]. W analizowanym materiale 118 na 120 zleceń na oznaczenie asIgE dla leków z grupy NLPZ, dotyczyło oznaczenia IgE dla aspiryny, z czego w 10 przypadkach było to jedyne zlecenie badanie. Nie uzyskano jednak żadnego wyniku dodatniego.

Mnogość mechanizmów jakie mogą leżeć u podstaw reakcji nadwrażliwości na niesteroidowe leki przeciwzapalne, w tym niezależna od IgE aktywacja bazofilów i mastocytów, powoduje znaczny problem diagnostyczny. Użyteczność tych metod *in vitro* zależy od zaangażowanych mechanizmów, co oznacza, że nie można ich stosować do oceny wszystkich typów nadwrażliwości. Nie ma w obecnej chwili wystarczająco dobrze zwalidowanych metod laboratoryjnych, które mogłyby być w zadowalającym stopniu użyteczne w diagnostyce reakcji nadwrażliwości na tę grupę leków [31]. Doustny test prowokacyjny z lekiem wywołującym reakcję pozostaje złotym standardem dla potwierdzenia rozpoznania nadwrażliwości na NLPZ, szczególnie u pacjentów z niejednoznacznym wywiadem [6]. Wydaje się więc, że wszelkie badania, zarówno nad obecnie stosowanymi testami laboratoryjnymi, jak np. immunochemiczne metody oznaczania lekowo swoistych IgE w surowicy bądź testy aktywacji komórkowej (np. test aktywacji bazofilów), jak również próby zastosowania nowych modeli diagnostyki *in vitro* mogą mieć nieocenione znaczenie w zrozumieniu tego typu reakcji oraz usprawnieniu postępowania diagnostycznego.

WNIOSKI

Analizowane wyniki badań sugerują niezależne od IgE podłoże obserwowanych objawów związanych z zażywaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub też nieokreśloną ich przyczynę niezwiązaną z tymi lekami. W oparciu o przedstawione wyniki badań, jak i dane literaturowe, oznaczenie stężenia alergenowo swoistych IgE względem leków przeciwzapalnych wydaje się nie być przydatne w diagnostyce reakcji nadwrażliwości na tą grupę leków.

Piśmiennictwo

1. Feliksiak M. Komunikat z badań Centrum Badania Opinii Społecznej nr 158/2016, Leki dostępne bez recepty i suplementy diety. ISSN 2353-5822, Warszawa, listopad 2016.
2. Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5: 309-16.
3. Makowska J, Brzezińska-Pawłowska O, Kowalski M. Nadwrażliwość na niesteroidowe leki przeciwzapalne – klasyfikacja i praktyczne aspekty postępowania. *Reumatologia News* 2016; 2: 124-9.
4. Glück J. Nadwrażliwość na niesteroidowe leki przeciwzapalne. *Przeгляд Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego i Narodowego Instytutu Leków w Warszawie* 2012; 2: 157-66.
5. 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.
6. Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy* 2013; 68: 1219-32.
7. Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) – classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA(®) and GA2LEN/HANNA*. *Allergy* 2011; 66: 818-29.
8. Kowalski ML, Makowska JS. Seven steps to the diagnosis of NSAIDs hypersensitivity: how to apply a new classification in real practice? *Allergy Asthma Immunol Res* 2015; 7: 312-20.
9. Urząd Rejestracji Leków, Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych; decyzja: UR/ZD/0696/17; 16.05.2017.
10. Hirschberg. Mittheilung uber einen Fall von Neiberwirkung des Aspirin. *Deutsch Med Wschr* 1902; 28: 416.
11. Gilbert GB. Unusual idiosyncrasy to aspirin. *JAMA* 1911; 56: 1262.
12. Widall MF, Abrami P, Lermeyez J. Anaphylaxie et idiosyncrasie. *Presse Med* 1922; 30: 189-92.
13. Samter M, Beers RF. Intolerance to aspirin. Clinical studies and consideration of its pathogenesis. *Ann Intern Med* 1968; 68: 975-9.
14. Nissen CV, Bindslev-Jensen C, Mortz CG. Hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): classification of a Danish patient cohort according to EAACI/ENDA guidelines. *Clin Transl Allergy* 2015; 5: 10-20.
15. Blanca-López N, Pérez-Sánchez N, Agúndez JA, et al. Allergic Reactions to Metamizole: Immediate and Delayed Responses. *Int Arch Allergy Immunol* 2016; 169: 223-30.
16. Schubert B, Grosse Perdekamp MT, Pfeuffer P, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity: fable or reality? *Eur J Dermatol* 2005; 15: 164-7.
17. Sánchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A, González-Aveledo L. Hypersensitivity Reactions to Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: An Update. *Pharmaceuticals* 2010; 3: 10-18.
18. Kowalski ML, Woszczek G, Bienkiewicz B, Mis M. Association of pyrazolone drug hypersensitivity with HLA-DQ and DR antigens. *Clin Exp Allergy*. 1998; 28: 1153-8.
19. Kim SH, Sanak M, Park HS. Genetics of hypersensitivity to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Immunol Allergy Clin N Am* 2013; 33: 177-94.
20. Balińska-Miśkiewicz W, Liebhart J, Małolepszy J, et al. Drug Hypersensitivity of Inhabitants in Chosen Lower Silesia Regions. *Adv Clin Exp Med* 2006; 15: 81-7.
21. 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.
22. Anderson GD. Gender differences in pharmacological response. *Int Rev Neurobiol* 2008; 83: 1-10.
23. Chu T. Gender differences in farmakokinetics. *US Pharm* 2014; 39: 40-43.
24. Campi P, Manfredi P, Severino M. IgE-mediated allergy to pyrazolones, quinolones and other non-beta-lactam antibiotics. (w) *Drug hypersensitivity*. Pichler WJ (red.). Basel, Karger 2007; 216-32.
25. Halpern B, Holzer A, Liacopolust P, Meyer J. Allergy to pyrazolone derivatives (aminopiryny) with evidence of reaginic type antibody. *J Allergy* 1958; 29: 1-12.
26. Himly M, Jachn-Schmid B, Pittertschatscher K, et al. IgE-mediated immediate-type hypersensitivity to the pyrazolone drug propyphenazone. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 882-8.
27. Blanca-Lopez N, J Torres M, Doña I, et al. Value of the clinical history in the diagnosis of urticaria/angioedema induced by NSAIDs with cross-intolerance. *Clin Exp Allergy* 2013; 43: 85-91.
28. Kucharczyk A, Grabowska-Krawiec P, Kucharczyk P. Mechanizmy i objawy (fenotypy) nadwrażliwości na ASA/NLPZ. Co powinien wiedzieć pacjent? Cz. I. *Alergologia Współczesna* 2013; 31: 13-30.
29. Jenneck C, Juergens U, Buecheler M, Novak N. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of aspirin intolerance. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 99: 13-21.
30. Gomes E, Cardoso MF, Praca F, et al. Self-reported drug allergy in a general adult Portuguese population. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 1597-601.
31. Mayorga C, Celik G, Rouzaire P, et al. In vitro tests for drug hypersensitivity reactions: an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* 2016; 71: 1103-34.