

# Analiza postupaka kod preosjetljivosti na nesteroidne protuupalne lijekove

---

**Rajić, Biljana**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:108228>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-11**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**  
**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**  
**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI**  
**STUDIJ MEDICINE**

**Biljana Rajić**

**ANALIZA POSTUPAKA KOD**  
**PREOSJETLJIVOSTI NA NESTEROIDNE**  
**PROTUUPALNE LIJEKOVE**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2021.**



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
STUDIJ MEDICINE**

**Biljana Rajić**

**ANALIZA POSTUPAKA KOD  
PREOSJETLJIVOSTI NA NESTEROIDNE  
PROTUUPALNE LIJEKOVE**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2021.**

Ovaj rad izrađen je u Dnevnoj bolnici s kliničkom farmakologijom Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Mentorica rada je doc. dr. sc. Suzana Mimica Matanović, dr. med.

Rad ima 36 stranica, 7 tablica i 3 slike.

## **PREDGOVOR**

*Zahvaljujem mentorici doc. dr. sc. Suzani Mimici Matanović na strpljenju i savjetima prilikom izrade diplomskog rada. Hvala prof. Kralik na pomoći pri statističkoj obradi podataka.*

*Veliko hvala mojoj obitelji i prijateljima koji su mi bili podrška tijekom cijelog studiranja i pisanja ovog rada.*

## SADRŽAJ

|  |    |
|--|----|
| 1. UVOD .....  | 1  |
| 1.1. Farmakodinamičke značajke nesteroidnih protuupalnih lijekova .....                                  | 1  |
| 1.2. Farmakokinetičke značajke nesteroidnih protuupalnih lijekova .....                                  | 2  |
| 1.3. Nuspojave nesteroidnih protuupalnih lijekova .....  | 3  |
| 1.4. Reakcije preosjetljivosti na nesteroidne protuupalne lijekove .....                                 | 5  |
| 1.5. Fenotipovi reakcija preosjetljivosti na nesteroidne protuupalne lijekove .....                      | 6  |
| 1.5.1. Nesteroidnim protuupalnim lijekovima egzacerbirana respiratorna bolest .....                      | 6  |
| 1.5.2. Nesteroidnim protuupalnim lijekovima egzacerbirana kožna bolest .....                             | 7  |
| 1.5.3. Nesteroidnim protuupalnim lijekovima inducirana urtikarija/angioedem .....                        | 7  |
| 1.5.4. Urtikarija/angioedem/anafilaksija inducirana pojedinačnim nesteroidnim protuupalnim lijekom ..... | 7  |
| 1.5.5. Odgođene reakcije inducirane pojedinačnim nesteroidnim protuupalnim lijekom .....                 | 8  |
| 1.6. Dijagnoza i liječenje .....   | 8  |
| 2. CILJEVI .....   | 10 |
| 3. ISPITANICI I METODE .....   | 11 |
| 3.1. Ustroj studije .....  | 11 |
| 3.2. Ispitanici .....  | 11 |
| 3.3. Metode .....  | 11 |
| 3.4. Statističke metode .....  | 11 |
| 4. REZULTATI .....   | 12 |
| 5. RASPRAVA .....  | 20 |
| 6. ZAKLJUČCI .....   | 28 |
| 7. SAŽETAK .....   | 29 |

|                     |    |
|---------------------|----|
| 8. SUMMARY .....    | 30 |
| 9. LITERATURA.....  | 31 |
| 10. ŽIVOTOPIS ..... | 36 |



## **POPIS KRATICA**

**AGEP** – akutna generalizirana egzantematozna pustuloza

**ASK** – acetilsalicilna kiselina

**COX** – ciklooksigenaza

**CYP** – citokrom P450

**DRESS** – lijekovima uzrokovan osip s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*)

**EAACI** – Europsko društvo za alergiju, astmu i kliničku imunologiju (engl. *The European Academy of Allergy, Asthma and Clinical Immunology*)

**HIV** – virus humane imunodeficijencije (engl. *human immunodeficiency virus*)

**LT** – leukotrieni

**NECD** – nesteroidnim protuupalnim lijekovima egzacerbirana kožna bolest (engl. *NSAIDs-exacerbated cutaneous disease*)

**NERD** – nesteroidnim protuupalnim lijekovima egzacerbirana respiratorna bolest (engl. *NSAIDs-exacerbated respiratory disease*)

**NIUA** – nesteroidnim protuupalnim lijekovima inducirana urtikarija/angioedem (engl. *NSAIDs-induced urticaria/angioedema*)

**NSAIL** – nesteroidni protuupalni lijekovi

**PG** – prostaglandin

**SAD** – Sjedinjene Američke Države

**SJS** – Stevens-Johnson sindrom

**SNIDR** – odgođene reakcije inducirane pojedinačnim nesteroidnim protuupalnim lijekom (engl. *single NSAID-induced delayed reactions*)

**SNIUAA** – urtikarija/angioedem/anafilaksija inducirana pojedinačnim nesteroidnim protuupalnim lijekom (engl. *single NSAID-induced urticaria/angioedema/anaphylaxis*)

**TEN** – toksična epidermalna nekroliza

**TxA<sub>2</sub>** – tromboksan

## 1. UVOD

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL) jedni su od najčešće korištenih lijekova u populaciji. Poznati su po svom analgetskom, antipiretskom i protuupalnom učinku. Koriste se za liječenje brojnih upalnih i bolnih stanja, poput osteoartritisa, dismenoreje, postoperativnih stanja, ozljeda mišića, reumatoloških bolesti, kronične boli i vrućice (1).

### 1.1. Farmakodinamičke značajke nesteroidnih protuupalnih lijekova

NSAIL inhibiraju biosintezu prostanoida, uključujući prostaglandine ( $\text{PGD}_2$ ,  $\text{PGE}_2$ ,  $\text{PGF}_{2\alpha}$ ), prostaciklin ( $\text{PGI}_2$ ) i tromboksan ( $\text{TxA}_2$ ). Učinak postižu inhibicijom enzima ciklooksigenaze (COX) koja pretvara arahidonsku kiselinu u prostanoidne. Prostanoidi sudjeluju u brojnim staničnim aktivnostima važnima za fiziološke i patološke procese u tijelu (2).  $\text{PGD}_2$ ,  $\text{PGE}_2$  i prostaciklin djeluju vazodilatacijski u kardiovaskularnom sustavu, dok tromboksan potiče vazokonstrikciju. Tromboksan potiče agregaciju trombocita, a prostaciklin ima antiagregacijsko djelovanje. Tromboksan i  $\text{PGF}_{2\alpha}$  imaju bronhokonstrikcijsko, a  $\text{PGE}_2$  i prostaciklin bronhodilatacijsko djelovanje u dišnom sustavu.  $\text{PGE}_2$  i prostaciklin imaju važnu ulogu u održavanju bubrežnog protoka i diureze u osoba s oštećenom bubrežnom funkcijom.  $\text{PGE}_2$ ,  $\text{PGF}_{2\alpha}$  i prostaciklin važni su za zaštitu sluznice želuca. Najznačajniji u upalnom odgovoru je  $\text{PGE}_2$  (1).

Ciklooksigenaza postoji u dvije izoforme: COX-1 i COX-2. COX-1 nalazi se u većini stanica tijela i odgovorna je za proizvodnju prostanoida koji reguliraju homeostazu te imaju važnu ulogu u održavanju bubrežne funkcije, integriteta želučane sluznice i agregaciji trombocita. COX-2 uglavnom se nalazi u upalnim stanicama, ali i je uključena i u neke fiziološke funkcije kao što su: reprodukcija, bubrežna funkcija, neurotransmisija i resorpcija kosti. Ekspresija izoforme COX-2 uobičajeno je smanjena u normalnim stanicama, ali se povećava tijekom upalnih stanja ili imunološkog odgovora potaknutog citokinima, mitogenima i endotoksinima (3). Prostanoidi imaju značajnu ulogu u nastanku hiperalgezije za vrijeme upalnog odgovora.  $\text{PGE}_2$  i prostaciklin povećavaju osjetljivost nociceptora i proizvodnju upalnih medijatora. U središnjem živčanom sustavu povećan je  $\text{PGE}_2$  i ekspresija COX-2 što pridonosi pojačanju hiperalgezije. Terapijski učinak NSAIL-a većinom je rezultat inhibicije COX-2, dok nuspojave većinom nastaju zbog smanjene sinteze fizioloških prostanoida djelovanjem na COX-1 (2). Pojedini lijekovi iz ove skupine imaju dodatne mehanizme djelovanja poput smanjenog stvaranja slobodnih radikala, interferencije s unutarstaničnim putevima posredovanim kalcijem te smanjenje sinteze

interleukina. Acetilsalicilna kiselina (ASK) je ireverzibilni inhibitor ciklooksigenaze, dok ostali NSAIL reverzibilno blokiraju enzim (4). Različiti NSAIL imaju različiti stupanj selektivnosti prema COX-1 ili COX-2. Primjerice, naproksen i ibuprofen neselektivni su inhibitori COX-1 i COX-2 enzima, diklofenak i meloksikam su selektivniji prema COX-2, dok ketoprofen i indometacin jače djeluju na COX-1. Lijekovi koji imaju dominantno djelovanje na COX-1 izoformu dovode do smanjenja protektivnih prostaglandina i povećanja rizika od štetnih učinaka u gastrointestinalnom sustavu. S ciljem smanjenja gastrointestinalnih nuspojava proizvedeni su selektivni inhibitori COX-2 ili koksibi (celekoksib, rofekoksib). Uočeno je da primjena koksiba povećava rizik od pojave kardiovaskularnih nuspojava poput hipertenzije, edema te tromboembolijskih incidenata. Taj učinak nastaje zbog prevladavanja tromboksana koji se proizvodi putem COX-1 dok se zaštitni učinak prostaciklina gubi zbog inhibicije COX-2 (5).

## **1.2. Farmakokinetičke značajke nesteroidnih protuupalnih lijekova**

Svi NSAIL su prema sastavu slabe organske kiseline. Jedina iznimka je nabumeton koji je u obliku ketona i predlijeka te se pretvara u aktivni oblik koji ima svojstva kiseline (4). NSAIL se prema kemijskoj strukturi mogu podijeliti u nekoliko skupina (Tablica 1) (6). Ova skupina lijekova ima dobru bioraspoloživost nakon oralne, intramuskularne i supkutane primjene zahvaljujući vrlo dobroj topljivosti u lipidima (1). Lijekovi koji imaju kiselu funkcionalnu skupinu (npr. ibuprofen, diklofenak) i u visokom postotku su vezani za proteine selektivno se akumuliraju i zadržavaju na mjestima upale. Za razliku od njih, NSAIL koji nemaju kisele skupine poput koksiba homogeno se raspodjeljuju po tijelu (2). NSAIL se prema poluvijeku eliminacije u plazmi mogu podijeliti na kratkodjelujuće i dugodjelujuće. Kratkodjelujući lijekovi imaju poluvijek eliminacije kraći od 6 sati, npr. ibuprofen, aspirin, diklofenak i imaju brz nastup djelovanja te su prikladni za liječenje akutne boli. Lijekovi koji imaju poluvijek eliminacije dulji od 10 sati, poput naproksena i celekoksiba, učinkovitiji su za liječenje kroničnih stanja (1). NSAIL podliježu opsežnom metabolizmu u jetri, neki od njih putem mehanizama faze I nakon koje slijedi faza II, a neki samo putem faze II (izravna glukoronidacija). Metabolizam se odvija putem enzimskog citokromskog P450 sustava. Glavne enzimske obitelji koje sudjeluju u ovom procesu su CYP3A4 i CYP2C (4). CYP2C9 odgovoran je za metabolizam brojnih NSAIL-a poput ibuprofena, diklofenaka, naproksena, indometacina i celekoksiba (1). Konačni metaboliti izlučuju se putem bubrega, dok se dio njih izlučuje i putem žuči. Kod uznapredovale bubrežne ili jetrene insuficijencije potreban je oprez zbog povećanog rizika pojave nuspojava kao posljedica povećane koncentracije lijeka (5). U

velikom postotku (približno 98 %) u plazmi se nalaze vezani za proteine (4). Većinom se nalaze u obliku racemičnih smjesa, u obliku jednog enantiomera dolazi naproksen, dok diklofenak ne posjeduje kiralni centar (5).

Tablica 1. Klasifikacija NSAIL-a prema kemijskim skupinama (izrađeno prema referenci 6)

| Kemijska skupina                       | Lijek  |
|--|--|
| Derivati salicilne kiseline            | Acetilsalicilna kiselina<br>Natrijev salicilat<br>Diflunisal<br>Sulfasalazin     |
| Derivati propionske kiseline           | Ibuprofen<br>Ketoprofen<br>Naproksen<br>Fenoprofen<br>Flurbiprofen<br>Oksaprozin |
| Derivati enolne kiseline<br>Pirazoloni | Fenilbutazon<br>Metamizol<br>Propifenazon  |
| Oksikami                               | Piroksikam<br>Meloksikam<br>Tenoksikam   |
| Derivati octene kiseline               | Diklofenak<br>Ketorolak<br>Etodolak<br>Indometacin<br>Tolmetin<br>Nabumeton      |
| Fenamati                               | Mefenaminska kiselina<br>Meklofenaminska kiselina                                |

### 1.3. Nuspojave nesteroidnih protuupalnih lijekova

Neželjenom reakcijom smatra se svaki odgovor na lijek koji ima štetan ili nenamjeran učinak, a javlja se prilikom korištenja lijeka za terapijske, dijagnostičke ili profilaktičke svrhe. Dvije glavne skupine neželjenih reakcija su tip A i tip B. Reakcije tipa A su najčešće i mogu se javiti kod svakog liječenog pacijenta. Javljaju se kao posljedica očekivanog farmakološkog djelovanja lijeka, a rizik pojave je veći s povećanjem doze lijeka. Najčešće reakcije ovog tipa za NSAIL-e su: gastrointestinalni simptomi (mučnina, grčevi, bolovi u želucu), krvarenje, šum u uhu te kronično

bubrežno zatajenje (3). Reakcije tipa B javljaju se u predisponiranih osoba i neovisne su o farmakološkom učinku i dozi lijeka. Ovdje se ubrajaju reakcije preosjetljivosti koje mogu biti alergijske i nealergijske koje se još nazivaju i pseudoalergijske ili idiosinkratske (2, 4). Rjeđe se javljaju reakcije tipa C, D i E. Reakcije tipa C nastaju zbog kumulativnih doza lijeka ili tijekom dugotrajne primjene te ovise o dozi i vremenu korištenja. Reakcije tipa D ovise o vremenu i očituju se u odgođenom vremenskom intervalu nakon primjene lijeka. Reakcije tipa E karakterizirane su simptomima ustezanja nakon prekida primjene lijeka (7). Neki čimbenici povećavaju rizik za pojavu neželjenih reakcija kao što su: ženski spol, infekcija herpes virusima ili HIV-om, bolesti jetre i bubrega. Astma, sistemski eritemski lupus i primjena beta blokatora povećavaju rizik nastanka reakcija preosjetljivosti na lijekove (8).

Alergijske reakcije su reakcije posredovane imunološkim mehanizmima koje nastaju zbog aktivacije humoralne ili stanične imunosti. Prema Coombsu i Gellu razvrstavaju se u četiri skupine: tip I – IV. Reakcije tipa I i IV češće se javljaju u kliničkoj praksi. Reakcije tipa I nastaju zbog oslobađanja medijatora (histamin, kemotaksini) iz mastocita i bazofila koji su aktivirani vezanjem lijeka za IgE protutijela na njihovim površinama. Sintetiziraju se i dodatni medijatori poput prostaglandina, leukotriena i interleukina koji potiču vazodilataciju, spazam glatkih mišića, povećanu propusnost kapilara te infiltraciju različitih tkiva eozinofilima. Simptomi se uobičajeno javljaju unutar sat vremena od uzimanja lijeka, a najčešći su urtikarija, svrbež, bronhospazam, angioedem ili anafilaksija. Reakcije tipa II javljaju se kada se lijek veže za stanice koje su postale vidljive imunološkom sustavu. Vezanjem protutijela (najčešće IgG) na lijek nastaje kompleks koji aktivira citotoksične T-limfocite ili makrofage i tako oštećuje stanice. Ove reakcije najčešće se očituju kao hemolitička anemija, neutropenija ili trombocitopenija 5 – 8 dana nakon uzimanja lijeka. Alergijske reakcije tipa III karakterizirane su stvaranjem imunih kompleksa (lijek i protutijelo) koji se talože i odlažu u malim krvnim žilama te u bubrezima i zglobovima. Očituju se u različitim oblicima nekoliko tjedana nakon primjene lijeka: serumska bolest (artralgijska, vrućica, glomerulonefritis), vrućica bez ostalih simptoma te vaskulitis (vrućica, petehije, limfadenopatija, artralgijska). Reakcije tipa IV stanicama su posredovane imunološke reakcije, najčešće su uključeni T-limfociti. Očituju se kožnim manifestacijama kao što su: kontaktni dermatitis, makulopapulozni osip, teški dermatitis poput Stevens-Johnson sindroma (SJS) i toksične epidermalne nekrolize (TEN), akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP), lijekovima uzrokovan osip s

eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. DRESS – *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*) (9, 10).

Pseudoalergijske reakcije su karakterizirane neposrednim sustavnim odgovorom koji može nalikovati na anafilaktičku reakciju, ali nije posredovan imunološkim mehanizmima. Reakcije se obično javljaju nakon prvog izlaganja lijeku koji potiče degranulaciju bazofila i mastocita. U ovim reakcijama ne dolazi do specifičnog odgovora na antigen, nego lijek potiče oslobađanje histamina, aktivira se sustav komplementa i potiče sinteza eikozanoida. Simptomi pseudoalergije nalikuju simptomima alergijskih reakcija posredovanih IgE protutijelima, uključujući bronhospazam, angioedem, urtikariju, kožne promjene, gastrointestinalne simptome, glavobolju, hipotenziju i šok. Smatra se da su 2/3 reakcija preosjetljivosti pseudoalergijske reakcije. Različiti lijekovi mogu inducirati pseudoalergijske reakcije različitim mehanizmima. Radiokontrastna sredstva i NSAIL djeluju kao okidači koji aktiviraju sustav komplementa što dovodi do aktivacije sekretornih stanica (bazofili, mastociti, leukociti) koje luče razne medijatore poput histamina, leukotriena, citokina i proteaza. Neki lijekovi mogu izravno aktivirati mastocite i potaknuti lučenje medijatora, posebice histamina i cisteinil leukotriena koji su odgovorni za bronhospazam. Pojedini lijekovi izravno potiču aktivnost fosfolipaze D što, u konačnici, dovodi do degranulacije mastocita i sinteze metabolita arahidonske kiseline (11).

#### **1.4. Reakcije preosjetljivosti na nesteroidne protuupalne lijekove**

Reakcije preosjetljivosti na NSAIL-e javljaju se u 0,3 – 0,5 % populacije (12). Obuhvaćaju 20 % svih neželjenih reakcija na NSAIL-e (13). Prema Europskom društvu za alergiju, astmu i kliničku imunologiju (engl. *The European Academy of Allergy, Asthma and Clinical Immunology* – EAACI) mogu se podijeliti u dvije skupine: selektivne i križno-reaktivne i obuhvaćaju pet kliničkih fenotipova. Selektivne reakcije su karakterizirane kliničkom slikom koja se javlja nakon primjene jednog NSAIL-a ili različitih NSAIL-a iz iste kemijske skupine i to su prave alergijske reakcije. U ovu skupinu ubrajaju se urtikarija/angioedem/anafilaksija inducirana pojedinačnim NSAIL-om (engl. SNIUAA – *single NSAID-induced urticaria/angioedema/anaphylaxis*) i odgođene reakcije inducirane pojedinačnim NSAIL-om (engl. SNIDR – *single NSAID-induced delayed reactions*). Križno-reaktivne reakcije nastaju nakon primjene više različitih NSAIL-a i iz različitih kemijskih skupina, a karakterizirane su poremećajem u metabolizmu arahidonske kiseline koji je posredovan neimunološkim mehanizmima. Ovdje se ubrajaju tri fenotipa: NSAIL-ima egzacerbirana

respiratorna bolest (engl. NERD – *NSAIDs-exacerbated respiratory disease*), NSAIL-ima egzacerbirana kožna bolest (engl. NECD – *NSAIDs-exacerbated cutaneous disease*) i NSAIL-ima inducirana urtikarija/angioedem (engl. NIUA – *NSAIDs-induced urticaria/angioedema*) (14).

NSAIL koji imaju predominantno djelovanje na COX-1 imaju veći rizik pojave reakcija preosjetljivosti, dok NSAIL koji slabije djeluju na COX-1 i selektivni COX-2 inhibitori imaju manju vjerojatnost za pojavu ovih reakcija (15). Primjena ibuprofena, naproksena i diklofenaka nosi veći rizik za razvoj anafilaktičke reakcije. Čimbenici koji povećavaju rizik za nastanak kožnih reakcija su ženski spol, anamneza kronične urtikarije, mlađa životna dob te korištenje NSAIL-a za liječenje akutne boli. Pseudoalergijske reakcije na NSAIL-e nastaju zbog poremećenog metabolizma arahidonske kiseline. Arahidonska kiselina metabolizira se na dva načina: putem COX do prostanoida i putem lipoksigenaze do leukotriena LTA<sub>4</sub>, LTB<sub>4</sub> i cisteinil leukotriena (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>). Inhibicijom COX-1 metabolizam arahidonske kiseline preusmjerava se prema lipoksigenaznom putu i sintezi cisteinil leukotriena koji potiču konstrikciju bronha, hipersekreciju sluzi, aktivaciju eozinofila te povećanu vaskularnu permeabilnost (16). Neimunološke reakcije nastaju kao posljedica poremećaja metabolizma arahidonske kiseline, disfunkcije 5-lipoksigenaze, smanjenja PGE<sub>2</sub> i povećanje proizvodnje cisteinil leukotriena. To sve dovodi do sustavnog upalnog odgovora i simptoma preosjetljivosti (15). Nastaju nakon prvog uzimanja lijeka (16).

## **1.5. Fenotipovi reakcija preosjetljivosti na nesteroidne protuupalne lijekove**

### **1.5.1. Nesteroidnim protuupalnim lijekovima egzacerbirana respiratorna bolest**

NSAIL-ima egzacerbirana respiratorna bolest (NERD) očituje se pojavom respiratornim simptomima u pacijenata koji imaju poznatu kroničnu respiratornu bolest poput astme ili rinosinuitisa. Simptomi se obično javljaju 30 – 180 minuta nakon primjene lijeka (3). Klinička slika uključuje dispneju, opstrukciju bronha, rinoreju ili kongestiju nosa (14). Simptomi kronične respiratorne bolesti većinom prethode razvoju reakcije preosjetljivosti, ali NSAIL mogu uzrokovati prvi napad astme (3). Ovaj tip reakcije od ranije je bio poznatiji kao Samterov trijas koji se javlja nakon primjene ASK, a uključuje rinosinuitis, nazalnu polipozu i astmu (16). Pojava ove reakcije je rjeđa prije 3. i 4. desetljeća, obično se prvo javljaju simptomi gornjeg dišnog sustava, zatim donjeg te na kraju simptomi izazvani samim lijekom (17). Većina pacijenata ima od ranije poznati kronični rinosinuitis udružen s hipertrofijom sluznice i stvaranjem polipa. Pacijenti koji imaju



preosjetljivost na aspirin imaju veći rizik za kronične oblike astme s težom kliničkom slikom te za smrtni ishod astme u odnosu na ostale astmatičare (6). Pacijenti mogu imati i urtikariju, očne i gastrointestinalne simptome iako uvijek prevladavaju simptomi dišnog sustava. Najznačajniji patofiziološki mehanizam je povećanje razine cisteinil leukotriena koji dovode do pojačane sekrecije sluzi, bronhokonstrikcije te aktivacije eozinofila i mastocita (15). U sluznici dišnog sustava može se pronaći kronična eozinofilna upala. Povišene su razine LTE<sub>4</sub> u urinu, sputumu, bronhoalveolarnoj tekućini i slini. Razina PGE<sub>2</sub> je smanjena u epitelnim stanicama dišnog puta, a u sluznici nosa povećana je ekspresija leukotrienskih receptora (6).

### **1.5.2. Nesteroidnim protuupalnim lijekovima egzacerbirana kožna bolest**

NSAIL-ima egzacerbirana kožna bolest (NECD) javlja se u pacijenata koji u podlozi imaju kroničnu spontanu urtikariju. Simptomi se javljaju unutar 0,5 – 6 sati nakon primjene lijeka. Kožne promjene obično regrediraju unutar nekoliko sati, ali mogu perzistirati i do nekoliko dana. Reakcije su rjeđe i blaže kliničke slike u pacijenata koji imaju urtikariju u remisiji. Kronična urtikarija se također može pogoršati i uz druge čimbenike (stres, antibiotici, infekcije) što značajno otežava ispravnu dijagnozu NECD-a. Mehanizam reakcije povezan je s inhibicijom COX-1, dok se COX-2 selektivni inhibitori većinom dobro podnose (3). Preosjetljivost na NSAIL-e s vremenom može i nestati. Čimbenici koji povećavaju rizik za NECD I NIUA su povijest atopijskih bolesti, mlađa životna dob te prethodna kronična urtikarija (16).

### **1.5.3. Nesteroidnim protuupalnim lijekovima inducirana urtikarija/angioedem**

NSAIL-ima inducirana urtikarija/angioedem (NIUA) očituje se angioedemom i/ili urtikama najčešće unutar prvih sat vremena od uzimanja lijeka. Javlja se u prethodno zdravih pojedinaca koji nemaju povijest kronične spontane urtikarije (3). 37 % bolesnika može kasnije tijekom života imati kroničnu urtikariju (16). To je najčešća reakcija preosjetljivosti među odraslima i djecom (18). Urtike se obično pojavljuju u dobro ograničenom uzorku po cijelom tijelu ili pojedinom dijelu, a najneugodnije su na licu (17).

### **1.5.4. Urtikarija/angioedem/anafilaksija inducirana pojedinačnim nesteroidnim protuupalnim lijekom**

Urtikarija/angioedem/anafilaksija inducirana pojedinačnim NSAIL-om (SNIUAA) je akutna reakcija posredovana IgE protutijelima. Simptomi mogu varirati od blagog osipa ili urtikarije do anafilaksije, a obično se javljaju unutar prvih pola sata nakon uzimanja lijeka (3). Mogu se pojaviti

i reakcije na kemijski sličan lijek što se objašnjava imunološkom reakcijom na specifični epitop (6). Ovu vrstu reakcije važno je točno dijagnosticirati jer se može pronaći NSAIL iz druge kemijske skupine koji će također imati željeni učinak (16).

### **1.5.5. Odgođene reakcije inducirane pojedinačnim nesteroidnim protuupalnim lijekom**

Odgođene reakcije inducirane pojedinačnim NSAIL-om (SNIDR) javljaju se 24 sata nakon primjene NSAIL-a, a karakterizirane su brojnim kožnim simptomima. Najčešće se javljaju makulopapulozni egzantem, kontaktni dermatitis, odgođena urtikarija te fotosenzitivne reakcije. Teže reakcije kao što su DRESS, TEN, SJS i AGEP javljaju se znatno rjeđe. Rijetko se mogu pojaviti pneumonitis i nefritis. Mehanizam reakcija uključuje stimulaciju CD4+ i CD8+ T-limfocita lijekom putem receptora za T-limfocite (6). Najčešći uzročni lijekovi su celekoksib, ibuprofen i diklofenak (16).

### **1.6. Dijagnoza i liječenje**

Dijagnoza reakcija preosjetljivosti na NSAIL-e postavlja se na temelju anamneze, fizikalnog pregleda i *in vitro* i *in vivo* testova (ako je moguće). Anamnestički podatci trebaju sadržavati informacije o potencijalno uzročnom lijeku, detaljan opis simptoma i znakova, vrijeme od primjene lijeka do pojave simptoma, dozu lijeka te toleranciju drugih lijekova iz ove skupine. Važno je također pitati pacijenta o postojanju komorbiditeta poput astme, kronične urtikarije ili rinosinusitisa. Pojava dispneje, kašlja, nosne kongestije ili rinoreje u prvom satu nakon primjene NSAIL-a u pacijenata koji u podlozi imaju kroničnu respiratornu bolest upućuje na NERD. U pacijenata s akutnim nastankom kožnih simptoma treba posumnjati na NECD, NIUA ili SNIUAA. Povijest kronične urtikarije upućuje na NECD dok kožne promjene udružene sa sustavnim znakovima idu u prilog dijagnozi SNIUAA. Zlatnim standardom smatra se oralni test provokacije. Test se može provoditi aspirinom ukoliko reakcija nije nastala na navedeni lijek i tada pozitivan nalaz testa upućuje na križno-reaktivnu reakciju (3). U pacijenata s NERD-om bronhalni test s lizin aspirinom je sigurniji i specifičnost je ista kao kod oralnog testa (15). Preporučuje se učiniti oralni provokacijski test za ispitivanje tolerancije alternativnih lijekova (6).

Preporučuje se izbjegavanje uzročnog NSAIL-a. Potrebno je izbjegavati lijekove koji uglavnom djeluju na COX-1, dok se slabi COX-1 inhibitori (paracetamol) i selektivni COX-2 inhibitori većinom dobro podnose. Kod reakcija s respiratornim simptomima može doći do pogoršanja prilikom primjene paracetamola u dozama većim od 500 mg (18). U pacijenata s NERD-om koji

imaju nosne polipe potrebno je liječenje intranazalnim kortikosteroidima ili u težim slučajevima kirurško liječenje. U teškim slučajevima astme za kontrolu bolesti mogu se koristiti anti-IgE protutijela (omalizumab, mepolizumab). Antihistaminici i sustavno korištenje kortikosteroida korisni su u akutnim reakcijama s teškim kožnim simptomima. Desenzitizacija može biti dio liječenja u pacijenata s NERD-om i smatra se da može poboljšati simptome dišnog sustava. Desenzitizacija aspirinom može se učiniti kada je potrebna prevencija recidiva nosnih polipa ili u pacijenata s visokim kardiovaskularnim rizikom koji trebaju antitrombocitnu terapiju (13). Kada se desenzibiliziraju, pacijenti moraju redovito uzimati lijek kako bi se održala tolerancija. Desenzitizacija je apsolutno kontraindicirana kod pacijenata s teškim ili životno ugrožavajućim kožnim reakcijama (SJS, TEN) ili reakcijama sa sustavnim simptomima (19). Pacijenti koji su imali selektivne reakcije trebaju izbjegavati NSAIL-e iz iste kemijske skupine (3). Alternativni lijekovi za liječenje boli mogu biti i opioidni analgetici. Pacijentima je potrebno dati upute o lijekovima koje smiju sigurno koristiti (6).

## 2. CILJEVI

Ciljevi ovog istraživanja su:

- ispitati učestalost alergijskih i pseudoalergijskih reakcija u populaciji bolesnika s anamnezom preosjetljivosti na NSAIL-e,
- ispitati povezanost negativnog testiranja ekspozicijom na paracetamol i koksibe u odnosu na težinu prethodne reakcije preosjetljivosti,
- ispitati povezanost negativnog testiranja ekspozicijom na neselektivne NSAIL-e u odnosu na težinu prethodne reakcije preosjetljivosti i
- ispitati povezanost preosjetljivosti na NSAIL-e s postojanjem astme, kronične urtikarije i atopijske dijateze.

### 3. ISPITANICI I METODE

#### 3.1. Ustroj studije

Istraživanje je ustrojeno kao presječno istraživanje s povijesni podacima (20).

#### 3.2. Ispitanici

U istraživanje su uključeni svi pacijenti koji su testirani na preosjetljivost na neopioidne analgetike (uključujući klasične NSAIL-e, paracetamol i metamizol) u Dnevnoj bolnici s kliničkom farmakologijom KBC-a Osijek u razdoblju od početka listopada 2016. godine do kraja prosinca 2020. godine. Broj ispitanika je 93. Pacijenti koji su anamnestički imali uvjerljivu reakciju preosjetljivosti na NSAIL-e svrstani su u skupinu ispitanika s reakcijom preosjetljivosti. Skupinu bez reakcije preosjetljivosti čine ispitanici kojima je testiranjem isključena preosjetljivost. U skupinu ispitanika koji imaju tešku reakciju svrstani su oni ispitanici koji su imali anafilaksiju, angioedem, gušenje ili bronhospazam. Ispitanici s atopijskom dijatezom su oni koji su imali alergiju na inhalacijske i/ili nutritivne alergene.

#### 3.3. Metode

Podatci su prikupljeni na temelju medicinske dokumentacije (nalazi iz Dnevne bolnice s kliničkom farmakologijom). Za svakog pacijenta prikupljeni su: demografski podatci (dob, spol), podatci o komorbiditetima (uključujući hipertenziju, dijabetes, autoimune bolesti, astmu i kroničnu urtikariju), opis prethodnih reakcija preosjetljivosti (opis kožne reakcije, razmak između uzimanja lijeka i reakcije, smetnje disanja, angioedem), postojanje alergije na druge skupine lijekova i na druge alergene, metoda testiranja preosjetljivosti (kožni test, ekspozicija na paracetamol, koksibe ili NSAIL-e), ishod testiranja te preporuke koje su dane bolesniku.

#### 3.4. Statističke metode

Kategorijski podatci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički podatci opisani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike kategorijskih varijabli su testirane Hi-kvadrat testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Razina značajnosti je postavljena na  $\alpha = 0,05$ . Za statističku analizu koristio se statistički program MedCalc (inačica 16.2.0, MedCalc Software bvba, Ostend, Belgija) (20).

#### 4. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 93 ispitanika koji su imali anamnestički suspektanu reakciju preosjetljivosti na NSAIL-e, od kojih je bilo 19 (20 %) muškaraca i 74 (80 %) žena. Medijan dobi svih ispitanika iznosi 53 godine (granice interkvartilnog raspona od 38 do 64). Najmlađi ispitanik imao je 20 godina, a najstariji 79 godina. Od svih pacijenata koji su imali anamnestički suspektanu reakciju preosjetljivosti na NSAIL-e njih 78 (84 %) imalo je prethodno reakciju preosjetljivosti, a 15 (16 %) dokazano nije imalo reakciju. Od 78 ispitanika koji su imali reakciju preosjetljivosti 33 (42 %) ispitanika je imalo alergijsku reakciju, a 45 (58 %) imalo je pseudoalergijsku reakciju na NSAIL-e. Žene su značajno češće imale reakciju preosjetljivosti (Hi-kvadrat test,  $P = 0,04$ ). Najčešći komorbiditeti među bolesnicima bili su hipertenzija koju je imalo 33 (36 %) ispitanika te alergija na inhalacijske alergene koju je imalo 25 (27 %) ispitanika. Najrjeđi komorbiditet bile su autoimune bolesti koje je imalo 3 (3 %) ispitanika (Tablica 2). Ispitanici koji su imali alergije na druge skupine lijekova značajno češće imali su reakcije preosjetljivosti na NSAIL-e (Hi-kvadrat test,  $P = 0,007$ ). Ispitanici koji su imali dijabetes značajno rjeđe imali su reakcije preosjetljivosti (Fisherov egzaktni test,  $P = 0,002$ ).

Tablica 2. Učestalost komorbiditeta u ispitanika s i bez reakcije preosjetljivosti na NSAIL-e

|                               | Broj ispitanika (%)                |  |                 | P*             |
|-------------------------------|------------------------------------|--|-----------------|----------------|
|                               | Reakcija preosjetljivosti (n = 78) | Bez reakcije preosjetljivosti (n = 15) | Ukupno (n = 93) |                |
| Hipertenzija                  | 26 (33)                            | 7/15                                   | 33 (36)         | 0,33           |
| Dijabetes                     | 1 (1)                              | 4/15                                   | 5 (5)           | <b>0,002</b> † |
| Autoimune bolesti             | 2 (3)                              | 1/15                                   | 3 (3)           | 0,41†          |
| Astma                         | 6 (8)                              | 3/15                                   | 9 (10)          | 0,17†          |
| Kronična urtikarija           | 5 (6)                              | 0                                      | 5 (5)           | 0,59†          |
| Alergijski rinokonjunktivitis | 10 (13)                            | 2/15                                   | 12 (13)         | > 0,99†        |
| Inhalacijski alergeni         | 21 (27)                            | 4/15                                   | 25 (27)         | > 0,99†        |
| Nutritivni alergeni           | 8 (10)                             | 2/15                                   | 10 (11)         | 0,66†          |
| Alergije na druge lijekove    | 34 (44)                            | 1/15                                   | 35 (38)         | <b>0,007</b>   |

\*Hi-kvadrat test, †Fisherov egzaktni test

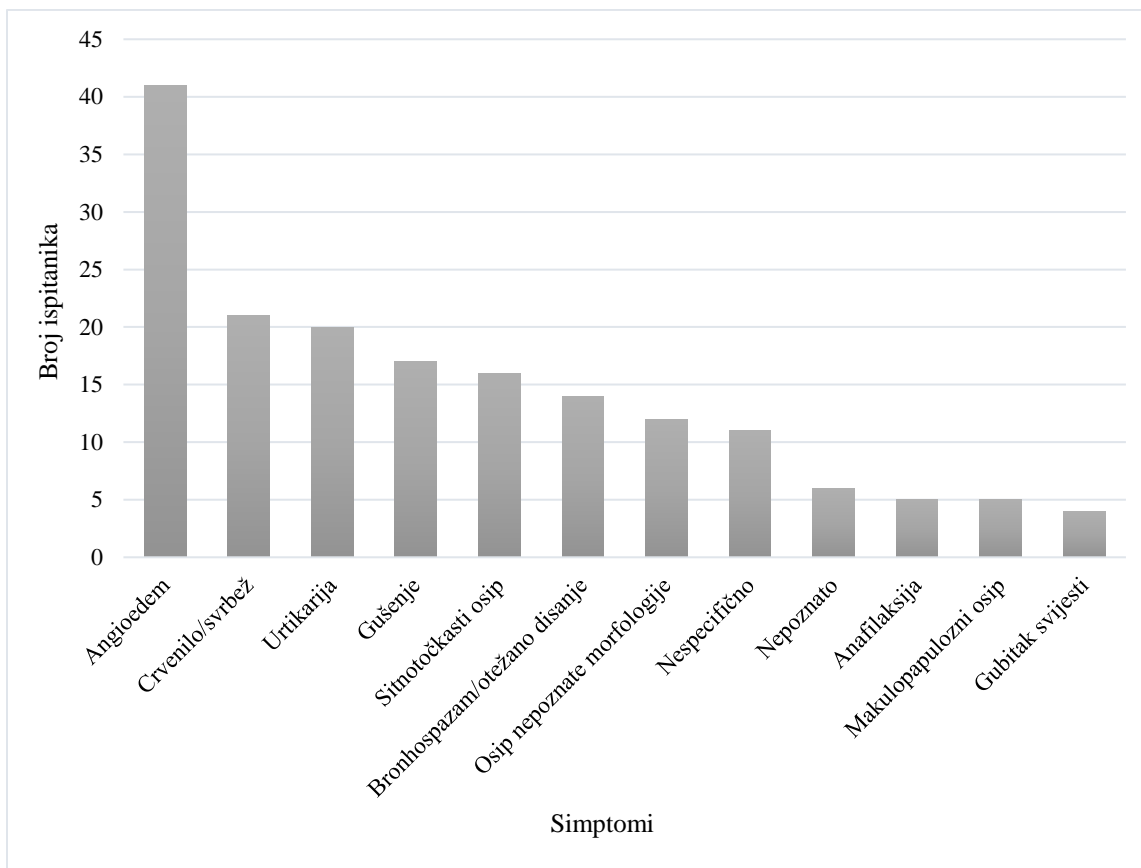
Ispitanici koji su imali astmu značajno češće su imali pseudoalergijsku reakciju (Fisherov egzakti test,  $P = 0,04$ ) Nema značajnih razlika u postojanju kronične urtikarije, alergijskog rinokonjunktivitisa i alergije na inhalacijske i nutritivne alergene između skupina ispitanika s alergijskom i pseudoalergijskom reakcijom (Tablica 3).

Tablica 3. Učestalost komorbiditeta u ispitanika s alergijskom i pseudoalergijskom reakcijom na NSAIL-e

|                               | Broj ispitanika (%)  |                            |                    | P*           |
|-------------------------------|----------------------|----------------------------|--------------------|--------------|
|                               | Alergija<br>(n = 33) | Pseudoalergija<br>(n = 45) | Ukupno<br>(n = 78) |              |
| Astma                         | 0                    | 6 (13)                     | 6 (8)              | <b>0,04†</b> |
| Kronična urtikarija           | 0                    | 5 (11)                     | 5 (6)              | 0,07†        |
| Alergijski rinokonjunktivitis | 4 (12)               | 6 (13)                     | 10 (13)            | > 0,99†      |
| Inhalacijski alergeni         | 6 (18)               | 15 (33)                    | 21 (27)            | 0,14         |
| Nutritivni alergeni           | 3 (9)                | 5 (11)                     | 8 (10)             | > 0,99†      |

\*Hi-kvadrat test, †Fisherov egzakti test

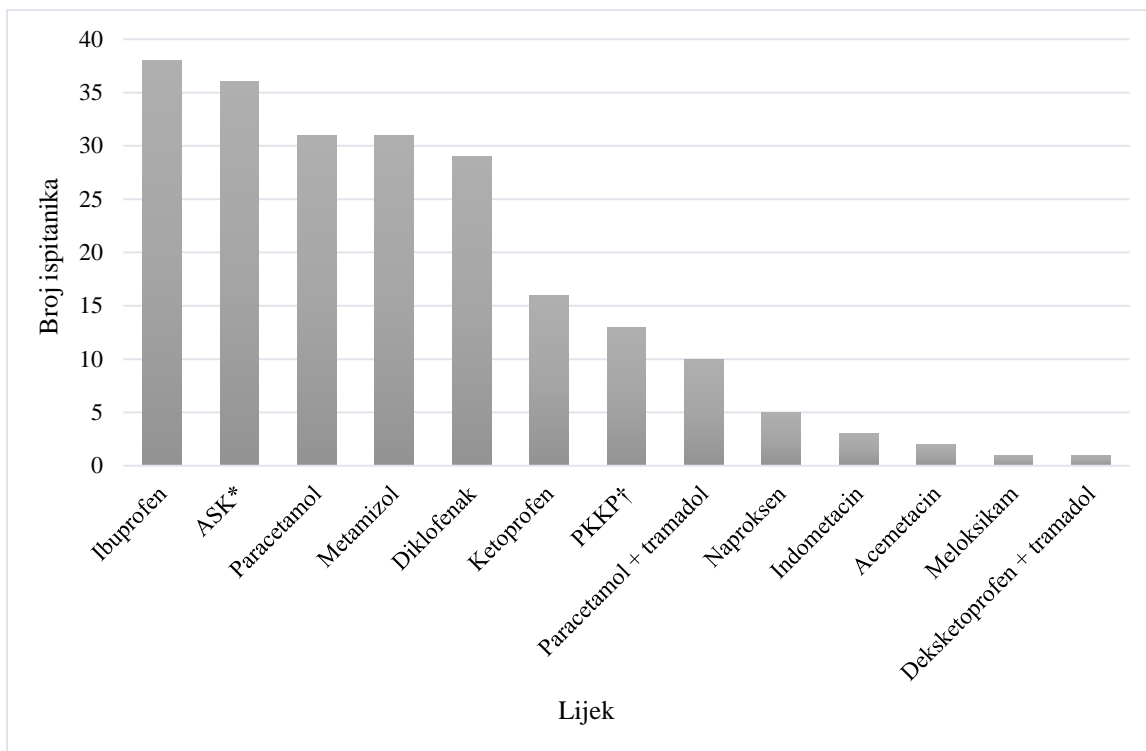
Najčešći simptom među ispitanicima bio je angioedem kojeg je imao 41 (44 %) ispitanik, a najrjeđi gubitak svijesti kojeg je imalo 4 (4 %) ispitanika (Slika 1).



Slika 1. Učestalost simptoma u ispitanika koji su anamnestički imali reakciju preosjetljivosti na NSAIL-e

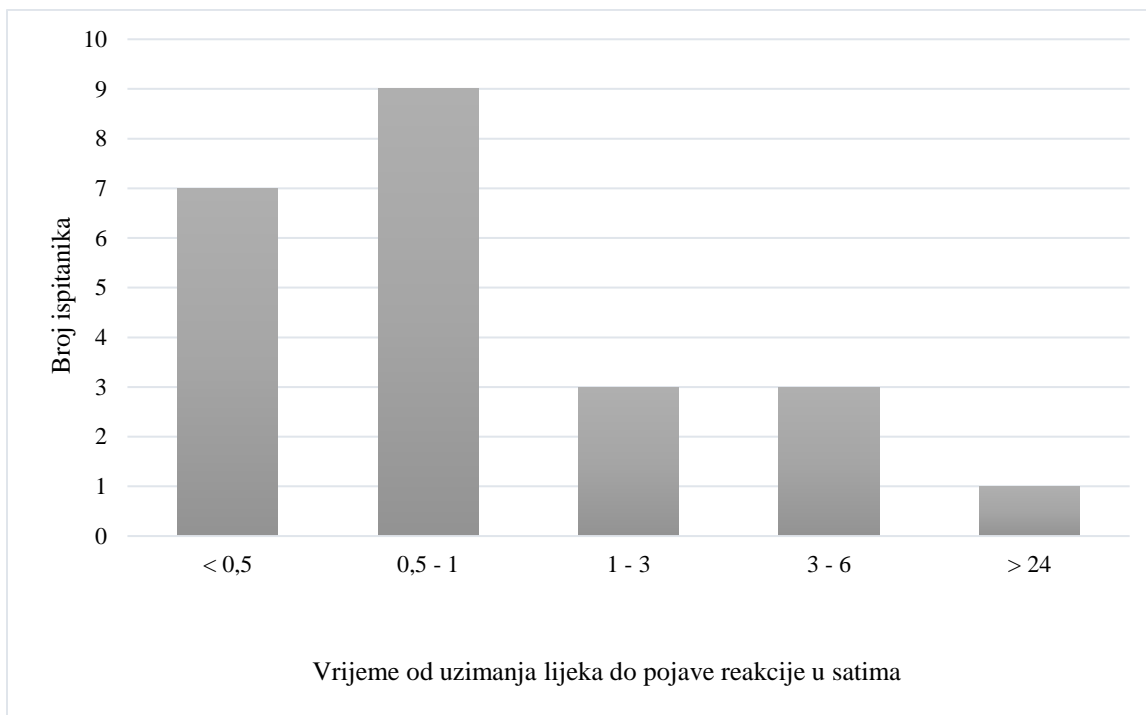
Prema anamnestičkim podacima najčešći lijekovi koji su izazvali reakciju preosjetljivosti su ibuprofen uz kojega je reakciju imalo 38 (41 %) ispitanika i ASK uz koji je reakciju imalo 36 (39 %) ispitanika. Reakcija preosjetljivosti najrjeđe je prijavljena uz meloksikam i deksketoprofen s tramadolom. Uz njih reakciju je imao 1 (1 %) ispitanik za svaki navedeni lijek (Slika 2).





Slika 2. Učestalost lijekova koji su izazvali reakciju preosjetljivosti u bolesnika sa suspektom anamnezom preosjetljivosti na NSAIL-e (\*acetilsalicilna kiselina, †paracetamol + kodein + kofein + propifenazon)

Od ukupnog broja ispitanika za njih 70 (75 %) ne postoji podatak koliko vremena je prošlo od uzimanja lijeka do pojave reakcije, a 23 (25 %) ima poznato vrijeme unutar kojeg se razvila reakcija preosjetljivosti. Najviše ispitanika je razvilo reakciju unutar 0,5 – 1 sata od uzimanja lijeka i to njih 9 (39 %) (Slika 3).



Slika 3. Broj ispitanika koji su imali reakciju preosjetljivosti unutar određenog vremenskog intervala

Najviše ispitanika prijavilo je angioedem nakon uzimanja ibuprofena i to njih 16 (17 %). Angioedem je često prijavljen i uz druge lijekove. Nakon primjene paracetamola angioedem je imalo 12 (13 %) ispitanika kao i nakon primjene ASK, a 13 (14 %) ispitanika nakon primjene metamizola. Reakcije su najrjeđe prijavljene uz meloksikam, acemetacin i deksketoprofen s tramadolom. Osip nepoznate morfologije imao je 1 (1 %) ispitanik nakon primjene meloksikama, 1 (1 %) ispitanik imao je anafilaktičku reakciju nakon primjene deksketoprofena s tramadolom. Nakon primjene acemetacina 1 (1 %) ispitanik imao je sitnotočkasti osip i 1 (1 %) nespecifične simptome (Tablica 4).

Tablica 4. Učestalost simptoma uz pojedini lijek u ispitanika koji su anamnestički imali reakciju preosjetljivosti na NSAID-e

|                              | Paracetamol | ASK*       | Ibuprofen  | Naproxen | Ketoprofen | Diklofenak | Indometacin | Acemetacin | Metamizol  | Meloksikam | Deksketoprofen + tramadol | Paracetamol + tramadol | PKKP†    |
|------------------------------|-------------|------------|------------|----------|------------|------------|-------------|------------|------------|------------|---------------------------|------------------------|----------|
| Anafilaksija                 | 1<br>(1)    | 0          | 0          | 0        | 1<br>(1)   | 1<br>(1)   | 0           | 0          | 0          | 0          | 1<br>(1)                  | 0                      | 2<br>(2) |
| Angioedem                    | 12<br>(13)  | 12<br>(13) | 16<br>(17) | 0        | 6<br>(7)   | 6<br>(7)   | 1<br>(1)    | 0          | 13<br>(14) | 0          | 0                         | 4<br>(4)               | 3<br>(3) |
| Bronhospazam/otežano disanje | 5<br>(5)    | 2<br>(2)   | 6<br>(7)   | 3<br>(3) | 3<br>(3)   | 8<br>(9)   | 2<br>(2)    | 0          | 3<br>(3)   | 0          | 0                         | 1<br>(1)               | 1<br>(1) |
| Crvenilo/svrbež              | 2<br>(2)    | 3<br>(3)   | 6<br>(7)   | 1<br>(1) | 3<br>(3)   | 4<br>(4)   | 0           | 0          | 5<br>(5)   | 0          | 0                         | 0                      | 2<br>(2) |
| Gubitak svijesti             | 0           | 2<br>(2)   | 1<br>(1)   | 0        | 0          | 0          | 0           | 0          | 3<br>(3)   | 0          | 0                         | 1<br>(1)               | 0        |
| Gušenje                      | 2<br>(2)    | 5<br>(5)   | 5<br>(5)   | 0        | 2<br>(2)   | 4<br>(4)   | 0           | 0          | 5<br>(5)   | 0          | 0                         | 2<br>(2)               | 2<br>(2) |
| Makulopapulozni osip         | 3<br>(3)    | 1<br>(1)   | 1<br>(1)   | 0        | 0          | 0          | 0           | 0          | 1<br>(1)   | 0          | 0                         | 0                      | 0        |
| Nepoznato                    | 1<br>(1)    | 7<br>(8)   | 0          | 1<br>(1) | 1<br>(1)   | 0          | 0           | 0          | 0          | 0          | 0                         | 0                      | 0        |
| Nespecifični                 | 1<br>(1)    | 7<br>(8)   | 1<br>(1)   | 0        | 0          | 3<br>(3)   | 1<br>(1)    | 1<br>(1)   | 2<br>(2)   | 0          | 0                         | 0                      | 0        |
| Osip nepoznate morfologije   | 2<br>(2)    | 4<br>(4)   | 1<br>(1)   | 0        | 1<br>(1)   | 4<br>(4)   | 0           | 0          | 5<br>(5)   | 1<br>(1)   | 0                         | 1<br>(1)               | 2<br>(2) |
| Šitnotočkasti osip           | 6<br>(7)    | 3<br>(3)   | 7<br>(8)   | 1<br>(1) | 1<br>(1)   | 5<br>(5)   | 0           | 1<br>(1)   | 6<br>(7)   | 0          | 0                         | 1<br>(1)               | 1<br>(1) |
| Urtikarija                   | 4<br>(4)    | 5<br>(5)   | 7<br>(8)   | 1<br>(1) | 3<br>(3)   | 5<br>(5)   | 0           | 0          | 6<br>(7)   | 0          | 0                         | 2<br>(2)               | 3<br>(3) |

\*acetilsalicilna kiselina, †paracetamol + kodein + kofein + propifenazon

Pseudoalergijsku reakciju značajno češće su imali bolesnici koji su uzimali ibuprofen (Hi-kvadrat test,  $P < 0,001$ ), ketoprofen (Hi-kvadrat test,  $P = 0,007$ ), diklofenak (Hi-kvadrat test,  $P < 0,001$ ) i metamizol (Hi-kvadrat test,  $P = 0,008$ ) (Tablica 5).

Tablica 5. Učestalost pojave alergijskih i pseudoalergijskih reakcija s obzirom na primijenjeni lijek

|             | Broj ispitanika (%)  |                            |         | P*             |
|-------------|----------------------|----------------------------|---------|----------------|
|             | Alergija<br>(n = 33) | Pseudoalergija<br>(n = 45) | Ukupno  |                |
| ASK†        | 7 (21)               | 19 (42)                    | 26 (33) | 0,05           |
| Ibuprofen   | 7 (21)               | 30 (67)                    | 37 (47) | < <b>0,001</b> |
| Ketoprofen  | 2 (6)                | 14 (31)                    | 16 (21) | <b>0,007</b>   |
| Naproxen    | 2 (6)                | 3 (7)                      | 5 (6)   | 0,91           |
| Diklofenak  | 4 (12)               | 25 (56)                    | 29 (37) | < <b>0,001</b> |
| Indometacin | 2 (6)                | 1 (2)                      | 3 (4)   | 0,39           |
| Acemetacin  | 1 (3)                | 1 (2)                      | 2 (3)   | 0,82           |
| Meloksikam  | 0                    | 1 (2)                      | 1 (1)   | 0,39           |
| Metamizol   | 7 (21)               | 23 (51)                    | 30 (39) | <b>0,008</b>   |
| PKKP‡       | 6 (18)               | 7 (16)                     | 13 (17) | 0,76           |

\*Hi-kvadrat test, †acetilsalicilna kiselina, ‡paracetamol + kodein + kofein + propifenazon

Ispitanici koji su anamnestički imali tešku reakciju preosjetljivosti na bilo koji NSAIL značajno češće su imali negativan test na ekspoziciju paracetamolom (Hi-kvadrat test,  $P = 0,02$ ). Nije bilo značajne razlike kod ispitanika koji su imali negativan test na ekspoziciju koksibima, ibuprofenom i meloksikamom u skupinama ispitanika s i bez prethodno teške reakcije preosjetljivosti (Tablica 6).

Tablica 6. Povezanost negativnog testa ekspozicijom u odnosu na težinu prethodne reakcije

| Negativan test<br>ekspozicijom | Broj ispitanika (%) |       | Ukupno | P*          |
|--------------------------------|---------------------|-------|--------|-------------|
|                                | Teška reakcija      |       |        |             |
|                                | Ne                  | Da    |        |             |
| Paracetamol                    | 7/7                 | 19/19 | 26/26  | <b>0,02</b> |
| Koksibi                        | 6/6                 | 26/28 | 32/34  | > 0,99†     |
| Ibuprofen                      | 1/1                 | 3/3   | 4/4    | 0,32        |
| Meloksikam                     | 5/6                 | 12/12 | 17/18  | 0,33†       |

\*Hi-kvadrat test, †Fisherov egzaktni test

Od ukupnog broja ispitanika 41 (44 %) je testiran kožnim testovima (*prick* i intradermalnim testom). Svi su testirani ekspozicijom na barem jedan lijek, a 21 (23 %) ispitanik testiran je ekspozicijom na više od jednog lijeka. Svi koji su testirani *prick* testom bili su negativni. Od 34 ispitanika koji su testirani ekspozicijom na koksibe njih 2 (6 %) bilo je pozitivno. Od 18 ispitanika koji su bili testirani ekspozicijom na meloksikam 1/18 ispitanika bio je pozitivan (Tablica 7).

Tablica 7. Učestalost pozitivnih rezultata testiranja kožnim testovima i testom ekspozicije

| Testiranje         | Testirano ispitanika | Broj (%) ukupno pozitivnih |
|--------------------|----------------------|----------------------------|
| <i>Prick</i> test  |                      |                            |
| Paracetamol        | 34                   | 0                          |
| Metamizol          | 6                    | 0                          |
| Tramadol           | 13                   | 0                          |
| Intradermalni test |                      |                            |
| Paracetamol        | 34                   | 3 (9)                      |
| Metamizol          | 6                    | 2/6                        |
| Tramadol           | 13                   | 2/13                       |
| Test ekspozicijom  |                      |                            |
| Paracetamol        | 26                   | 0                          |
| Koksibi            | 34                   | 2 (6)                      |
| ASK*               | 17                   | 0                          |
| Ibuprofen          | 4                    | 0                          |
| Meloksikam         | 18                   | 1/18                       |
| Metamizol          | 4                    | 0                          |
| Tramadol           | 11                   | 0                          |

\*acetilsalicilna kiselina

## 5. RASPRAVA

Prema nekim studijama NSAIL čine drugi najčešći uzrok reakcija preosjetljivosti (21, 22). U španjolskoj studiji uočeno je da su oni najčešći lijekovi koji uzrokuju reakcije preosjetljivosti (23). U američkoj studiji koja je proučavala podatke tijekom osmogodišnjeg razdoblja uočeno je da je 1,7 % ispitanika kojima su prepisivani NSAIL imalo neželjene reakcije, od toga 18,3 % bile su reakcije preosjetljivosti (24). NSAIL su najčešći uzrok anafilaktičkih reakcija među lijekovima (25). S obzirom na to da su reakcije preosjetljivosti na ovu skupinu lijekova među najčešćima, potrebno je postaviti ispravnu dijagnozu. Pravilna dijagnoza i pronalazak sigurnih alternativnih lijekova važni su za pacijente kako bi mogli liječiti bolna i upalna stanja za koja se inače koriste NSAIL. Svako istraživanje može imati veliki doprinos u otkrivanju potencijalnih rizičnih čimbenika za razvoj reakcije preosjetljivosti te donijeti nova saznanja o alternativnim lijekovima koje pacijenti najbolje toleriraju.

Od 93 ispitanika sa suspektom reakcijom preosjetljivosti koji su bili uključeni u ovo istraživanje 84 % njih imalo je reakciju preosjetljivosti, od toga 58 % ispitanika imalo je pseudoalergijsku reakciju, a 42 % alergijsku reakciju. U španjolskoj studiji iz 2020. godine od ukupnog broja ispitanika koji su imali suspektnu reakciju 35,6 % njih imalo je reakciju preosjetljivosti, a među ispitanicima koji su imali reakciju preosjetljivosti češće se javila pseudoalergijska reakcija (26). U portugalskoj studiji također se češće javila pseudoalergijska reakcija. Najčešći fenotip među pseudoalergijama bio je NIUA, a među alergijama SNIUAA (27). U slovenskoj studiji iz 2019. godine 26,7 % ispitanika svrstano je u skupinu s reakcijom preosjetljivosti na temelju uvjerljive anamnestičke reakcije ili pozitivnog testa ekspozicijom. Pseudoalergijske reakcije imalo je više od polovine ispitanika koji su imali reakciju preosjetljivosti. Najčešći fenotip bio je SNIUAA koji je imalo 44,3 % ispitanika (22). U francuskoj studiji 12,5 % ispitanika imalo je potvrđenu reakciju preosjetljivosti od svih ispitanika koji su imali suspektnu reakciju preosjetljivosti (28). U španjolskoj studiji iz 2011. godine od svih ispitanika s reakcijom preosjetljivosti 3/4 ispitanika imalo je pseudoalergijsku reakciju (29). U ovom istraživanju veći udio ispitanika imao je reakciju preosjetljivosti jer su pacijenti svrstani u navedenu skupinu samo na temelju anamnestičkih podataka. U istraživanjima u kojima su gotovo svi pacijenti testirani testom ekspozicije veći je udio ispitanika koji su imali negativan test te se sa sigurnošću mogla isključiti reakcija preosjetljivosti. U studijama u kojima je više ispitanika anamnestički imalo reakciju na nekoliko različitih NSAIL-a testiranjem je utvrđena preosjetljivost u većeg broja ispitanika (30). U ovom istraživanju, kao i

u prethodno navedenim studijama, češće se javljala pseudoalergijska reakcija. Otkriveno je da u nekih pojedinaca određeni polimorfizmi gena koji su zaduženi za regulaciju proizvodnje prostaglandina i cisteinil leukotriena mogu biti rizični faktor za razvoj pseudoalergija na NSAIL-e (15). Različiti NSAIL mogu na različite načine potaknuti oslobađanje upalnih medijatora što može pridonijeti češćoj pojavi pseudoalergijskih reakcija. Pseudoalergije na lijekove su danas sve češći problem jer se obično javljaju nakon prve primjene lijeka što dovodi do nepredvidivog te ponekad i letalnog ishoda. Nemoguće je dijagnosticirati pseudoalergijske reakcije samo na temelju kliničke slike jer izgledaju identično kao i prave alergijske reakcije (11).

Medijan dobi svih ispitanika u ovom radu bio je 53 godine s rasponom od 20 do 79 godina. U danskoj studiji medijan dobi iznosio je 44,5 godina s rasponom od 12 do 80 godina (30). Reakcije preosjetljivosti na NSAIL-e zahvaćaju odrasle pacijente iz svih dobnih skupina. Smatra se da se ipak češće javljaju u pacijenata srednje životne dobi. Moguće objašnjenje nalazi se činjenici da se u pacijenata ove dobi javljaju brojna bolna i upalna stanja za čije liječenje su indicirani NSAIL. Učestalost preosjetljivosti na NSAIL-e povećala se u djece u zadnjih nekoliko godina (31). U ovom istraživanju žene su značajno češće imale reakciju preosjetljivosti na NSAIL-e, kao i u većini drugih istraživanja (22, 24, 30). Jedan od razloga može biti taj da su žene češće i uzimale NSAIL-e. Dokazano je također da postoje razlike u imunološkom odgovoru na alergene u odnosu na spol. Estrogeni potiču aktivaciju mastocita, pojavu autoimunosti, pojačavaju humoralni odgovor i odgođene alergijske reakcije. Progesteron, androgeni i glukokortikoidi djeluju imunosupresivno. U žena je također povećana ekspresija histaminskih receptora. S obzirom na to da estrogeni povećavaju proizvodnju protutijela te moduliraju aktivaciju T i B limfocita mogu dovesti do pojačanog upalnog odgovora na alergene. To može biti dodatan rizični čimbenik za pojavu svih alergija pa tako i reakcija preosjetljivosti na lijekove. Razine ženskih spolnih hormona fluktuiraju tijekom života te je teško dokazati koliku ulogu hormoni zapravo imaju u imunološkom odgovoru. Moguća povezanost ženskog spola kao rizičnog čimbenika za razvoj preosjetljivosti još uvijek ostaje nerazjašnjeno pitanje (32).

U ovom istraživanju od komorbiditeta najviše ispitanika imalo je alergiju na druge lijekove i to njih 38 %, slično kao i u portugalskoj studiji gdje je od ispitanika koji su imali suspektanu reakciju njih 30 % imalo alergiju na druge skupine lijekova (27). Najrjeđi komorbiditeti koje su ispitanici imali su autoimune bolesti, kronična urtikarija te dijabetes. Ispitanici koji su imali dijabetes

značajno rjeđe imali su reakcije preosjetljivosti. Ovakav rezultat može se pripisati malom broju ispitanika s dijabetesom. U retrospektivnoj studiji iz SAD-a nije bilo povezanosti između reakcije preosjetljivosti na NSAIL-e i postojanja atopijskih bolesti (astma, alergijski rinitis i atopijski dermatitis) i kronične urtikarije kao i u ovom istraživanju. U ovom istraživanju broj ispitanika je bio mali pa je moguće da nije obuhvaćen veći broj pacijenata s navedenim komorbiditetima. Među liječnicima već je raširena spoznaja da NSAIL pogoršavaju kroničnu urtikariju te ju neki smatraju relativnom kontraindikacijom za prepisivanje NSAIL-a, što je mogući razlog zbog kojeg nije uočena povezanost između kronične urtikarije i reakcija preosjetljivosti. U navedenoj studiji također je uočeno da su pacijenti u skupini s reakcijom preosjetljivosti češće imali autoimune bolesti (24). U francuskoj studiji ispitanici s reakcijom preosjetljivosti imali su češće astmu i atopiju u odnosu na skupinu ispitanika kojima je isključena reakcija preosjetljivosti (28). U portugalskom istraživanju od pacijenta koji su imali suspektnu reakciju na NSAIL-e najviše ispitanika imalo je astmu, a najmanje kroničnu urtikariju (27). U ovom istraživanju uočeno je da su ispitanici koji su imali astmu značajno češće imali pseudoalergijsku reakciju, što je i očekivano jer NSAIL putem inhibicije COX-1 dovode do pokretanja leukotrienskog puta i dodatnog otpuštanja upalnih medijatora. U španjolskoj studiji iz 2020. godine više od polovine ispitanika s alergijskom reakcijom imalo je alergiju na inhalacijske alergene, a alergiju na hranu imao je najmanji udio ispitanika (26). U retrospektivnoj studiji iz SAD-a uočeno je da su pacijenti koji su uzimali NSAIL-e za liječenje reumatoidnog artritisa i akutne boli češće razvili reakcije preosjetljivosti u odnosu na ostale pacijente koji su uzimali ove lijekove (24).

U ovom istraživanju najčešći simptom koji je prijavljen nakon uzimanja NSAIL-a bio je angioedem kojeg je imalo 44 % ispitanika. U ostalim istraživanjima također je angioedem bio najčešće prijavljen. U danskoj studiji polovina ispitanika prijavila je urtikariju/angioedem (30). U španjolskoj studiji iz 2006. godine 41,66 % ispitanika imalo je angioedem nakon uzimanja nekog NSAIL-a (33). U portugalskom istraživanju 60 % ispitanika imalo je angioedem/urtikariju (27). U američkoj studiji najčešći simptom bio je osip (24). Može se zaključiti da je većinom najčešći simptom nakon primjene NSAIL-a bio angioedem ili urtikarija. U američkoj studiji promatrana su samo četiri lijeka iz skupine NSAIL-a te je zbog toga moguće da su dobili drugačije rezultate u odnosu na druge studije. U ovom istraživanju uz angioedem često su se javljali urtikarija, gušenje i sitnotočkasti osip. U kliničkoj slici prevladavala je zahvaćenost kože i dišnog sustava kao i u



španjolskom istraživanju iz 2011. godine (29). U kliničkoj slici najrjeđe su se javili gubitak svijesti, makulopapulozni osip te anafilaksija.

U ovom istraživanju najčešći NSAID koji je nakon primjene izazvao reakciju bio je ibuprofen s 41 % ispitanika, zatim 39 % ispitanika imalo je reakciju nakon primjene ASK. U danskoj studiji dobili su slične rezultate gdje je 40 % ispitanika prijavilo reakciju nakon uzimanja ASK, a 32 % ispitanika nakon primjene ibuprofena (30). U turskoj studiji čiji su ispitanici bili djeca i adolescenti ibuprofen je također bio najčešći lijek koji je anamnestički izazvao reakciju, gdje je gotovo polovina ispitanika imala reakciju nakon njegove primjene (31). U francuskoj studiji najviše ispitanika imalo je reakciju nakon primjene ASK, zatim nakon primjene ibuprofena, a najmanje njih nakon primjene naproksena i meloksikama (28). U ovom radu ispitanici koji su imali pseudoalergijsku reakciju značajno češće su uzimali ibuprofen, ketoprofen, diklofenak i metamizol. U portugalskoj studiji 34 % ispitanika imalo je reakciju nakon uzimanja ASK, 28 % ispitanika nakon primjene derivata propionske kiseline, dok su se reakcije najrjeđe javile uz oksikame i koksibe (27). U slovenskoj studiji iz 2019. godine u skupini s alergijskom reakcijom ispitanici su češće uzimali diklofenak i pirazolone (22). U španjolskoj studiji iz 2018. godine u kojoj su promatrani pacijenti s pseudoalergijskim reakcijama 61,9 % ispitanika imalo je reakciju nakon primjene ibuprofena, 39 % ispitanika nakon primjene metamizola, a najrjeđe se reakcija javila nakon primjene indometacina i meloksikama (34). U ovom istraživanju 17 % ispitanika imalo je angioedem nakon primjene ibuprofena. Nakon primjene ibuprofena često su se javljali urtikarija, sitnotočkasti osip te bronhospazam ili otežano disanje. Najviše pacijenata imalo je bronhospazam ili otežano disanje nakon primjene diklofenaka. Najmanje ispitanika razvilo je kožne promjene nakon primjene acetaminofena i meloksikama. U slovenskoj studiji iz 2016. godine urtikarija/angioedem najčešće su se javili nakon primjene ASK, a najviše ispitanika imalo je anafilaksiju uzrokovanu primjenom diklofenaka (35). U slovenskoj studiji iz 2019. godine koja je promatrala alergijske reakcije 40 % ispitanika imalo je anafilaksiju nakon primjene diklofenaka (22). Razlog tomu je što je u Sloveniji najprepisivaniji NSAID upravo diklofenak. U danskoj studiji najviše ispitanika razvilo je angioedem/urtikariju nakon primjene ibuprofena, a anafilaksija se također najčešće dogodila nakon uzimanja ovog lijeka (30). Kroz razdoblja mijenjali su se lijekovi iz ove skupine koji su izazivali reakcije preosjetljivosti. U 1980-im godinama reakcije su se najčešće javljale na pirazolone i ASK, u 1990-im reakcije su najčešće bile na ASK. Derivati propionske kiseline, prvenstveno ibuprofen, bili su najčešći uzrok reakcija preosjetljivosti u razdoblju 2001. – 2010. godine (29). Reakcije

preosjetljivosti najčešće su se događale nakon primjene lijekova koji su u pojedinom razdoblju bili najprepisivaniji. U zadnja dva desetljeća derivati propionske kiseline potisnuli su primjenu drugih NSAIL-a te su i dalje vodeći uzročnici reakcija preosjetljivosti u većini država.

U ovom radu 70 % ispitanika razvilo je neposrednu reakciju preosjetljivosti, a u najvećeg broja ispitanika reakcija se javila od pola sata do jednog sata nakon primjene lijeka. U portugalskoj studiji 58 % ispitanika imalo je reakciju preosjetljivosti unutar jednog sata od uzimanja lijeka (27). Reakcije preosjetljivosti prema vremenu mogu se podijeliti u neposredne koje se javljaju unutar sat vremena nakon izlaganja lijeku, kasne koje se javljaju nakon jednog sata od uzimanja lijeka i na odgođene koje nastaju 24 sata nakon primjene lijeka (36). Kod pseudoalergijskih reakcija simptomi se obično razvijaju 1 – 6 sati nakon uzimanja lijeka, što ne odgovara dobivenim rezultatima s obzirom na to da je veći broj ispitanika imao pseudoalergijsku reakciju. Razlog tomu može biti što je podatak o vremenu od uzimanja lijeka do razvoja reakcije bio poznat samo za 25 % ispitanika.

Iako se reakcije preosjetljivosti javljaju često točna dijagnoza i klasifikacija u pojedine skupine velik su izazov za kliničare. Dijagnoza počiva na što detaljnijim anamnestičkim podacima o lijeku koji je uzrokovao reakciju, opisu reakcije i vremenu nakon kojeg je reakcija nastala. Čest problem su pacijenti koji ne opisuju sve što im se dogodilo nakon lijeka ili se ne sjećaju kako je reakcija točno izgledala što može navesti na krivi put tijekom dijagnostičkog postupka. Pacijenti ponekad navode nespecifične simptome za koje je teško procijeniti jesu li povezani s uzimanjem lijeka. NSAIL se često koriste za potporno liječenje infekcija te simptomi koji se protumače kao reakcija na lijek mogu nastati u sklopu infektivne bolesti. Simptomi se mogu razviti i kao rezultat interakcije između lijeka i uzročnika infekcije (najčešće u slučaju virusnih infekcija) te se najčešće jave u obliku osipa. Izazov za kliničara su i pacijenti koji u kliničkoj slici reakcije imaju simptome koji zahvaćaju više organskih sustava te je teško odlučiti treba li ih svrstati u NERD, NECD ili NIUA fenotip. U danskoj studiji čak 38,4 % ispitanika imalo je preklapanje simptoma te nisu mogli biti svrstani u pojedini fenotip (30).

U dijagnostici reakcija preosjetljivosti kožni testovi mogu biti sljedeći korak nakon anamneze. *Prick* test ima dobru osjetljivost i specifičnost kada se pravilno interpretira. Intradermalni test ima veću osjetljivost, ali manju specifičnost u odnosu na *prick* test. Osjetljivost pojedinih skupina lijekova još uvijek je niska zbog nekoliko mogućih razloga, a to su: lijekovi su rijetko cijeli

antigeni, već djeluju kao hapteni; reakcije preosjetljivosti mogu biti izazvane metabolitima lijeka te mala učestalost IgE posredovanih reakcija. U skupini NSAIL-a osjetljivost kožnih testova mala je, osim za pirazolone, 40 % pacijenta koji je imali suspektnu reakciju na ovu podskupinu ima pozitivne kožne testove. S obzirom na to da je većina reakcija na NSAIL-e pseudoalergija, kožni testovi nemaju značajnu kliničku primjenu (37). U indijskoj studiji osjetljivost *prick* testa bila je 49 %, a intradermalnog testa 73,5 %. Osjetljivost oralnog provokacijskog testa iznosila je 100 %. *Prick* test se koristi za dokazivanje akutnih alergijskih reakcija, *patch* test za dokazivanje odgođenih reakcija, dok se intradermalni test može koristiti za dijagnozu obje vrste reakcije (38). S obzirom na to da su osjetljivost i specifičnost kožnih testova vrlo varijabilne, nema jasnih protokola za njihovo provođenje (15). Nemaju značajno mjesto u dijagnostici pseudoalergijskih reakcija jer je glavni patofiziološki mehanizam u ovih reakcija neimunološki putem inhibiranja COX-1. U ovom istraživanju ispitanicima su rađeni *prick* i intradermalni test na paracetamol, metamizol i tramadol s ciljem ispitivanja sigurnih lijekova koje ispitanici smiju koristiti. Manji broj ispitanika bio je testiran zbog anamnestički neuvjerljive reakcije kako si bi se reakcija mogla sa sigurnošću isključiti ili potvrditi. Poseban izazov predstavljali su ispitanici kojima se reakcija javila nakon uzimanja kombiniranih pripravaka kao što je paracetamol s tramadolom kada je teško procijeniti na koju komponentu se razvila reakcija, osim u slučaju da je pacijent uzimao pojedinačne komponente kao zasebni lijek. U tom slučaju kožna testiranja mogu biti od značajne pomoći. Svi ispitanici koji su testirani *prick* testom imali su negativan rezultat te je testiranje nastavljeno intradermalnim testom na isti lijek. 2/6 ispitanika testiranih metamizolom bilo je pozitivno, dok je na paracetamol i tramadol manji udio ispitanika bio pozitivan. Uočeno je da su neki ispitanici koji su bili testirani i *prick* i intradermalnim testom imali pozitivan rezultat samo na intradermalnom testu što ide u prilog većoj osjetljivosti ovog testa. U ispitanika koji su imali pozitivan rezultat na intradermalnog testu postavljena je dijagnoza preosjetljivosti na navedeni lijek te testiranje ekspozicijom istim lijekom nije nastavljeno.

Zlatnim standardom smatra se test ekspozicijom na ASK čija je osjetljivost 89 %, a specifičnost 93 %. Tijekom testa važno je osigurati praćenje iskusnog kliničara te kontrolirano okruženje s adekvatnom opremom i lijekovima u slučaju razvoja teške reakcije. Prema preporukama EAACI iz 2011. godine u slučaju sumnje na pseudoalergijsku reakciju za potvrdu dijagnoze potrebno je učiniti test ekspozicijom na ASK ukoliko to nije bio suspektni lijek koji je izazvao reakciju. Kod sumnje na akutnu alergijsku reakciju indicirano je učiniti kožne testove na suspektni lijek, dok se

kod sumnje na odgođenu alergijsku reakciju preporučuje učiniti *patch* test. Ako se dobije pozitivan test ekspozicijom na suspektni lijek ili ASK, potrebno je napraviti i test ekspozicijom za alternativne lijekove (15). Nema jasnog dogovora među stručnjacima treba li provoditi test ekspozicije na suspektni lijek. U danskoj studiji samo dva ispitanika imala su pozitivan test ekspozicije na suspektni lijek od 17 njih koji su anamnestički imali anafilaksiju. Ovo upućuje da se test ekspozicije može provoditi i kod pacijenta koji su prethodno imali tešku reakciju jer težina kliničke slike nije pouzdan čimbenik za procjenu ishoda testa ekspozicije (30). Neki autori smatraju da je izvođenje oralnog provokacijskog testa opasno jer može izazvati teške sustavne reakcije opasne po život te smatraju da svakog pacijenta treba individualno procijeniti. U kliničkoj praksi ipak se češće prakticira testiranje samo na potencijalne alternativne analgetike zbog straha od teških reakcija koje mogu nastati tijekom testiranja (22). Kontraindikacije za provođenje testa ekspozicije su: teška ili loše kontrolirana respiratorna bolest, prethodna anafilaktička reakcija, teške kožne reakcije (SJS, TEN), loše kontrolirane kronične bolesti poput urtikarije, psihijatrijski poremećaji pacijenta koji bi mogli utjecati na provođenje testiranja te odbijanje testiranja od strane pacijenta (39). EAACI predlaže da je potrebno izdvojiti pacijente s "viskom potrebom" za testiranje s obzirom na to da su ponekad ograničeni resursi za izvođenje oralnih provokacijskih testova. Ako je pacijent imao tri epizode reakcija na tri različita NSAIL-a s približno sličnom kliničkom slikom, dijagnoza preosjetljivosti može se postaviti i bez testa ekspozicije. U pojedinim laboratorijima moguće je napraviti CAST-Elisa test (in vitro test stimulacije leukocita NSAIL-om) ili test aktivacije bazofila koji mogu pomoći u dijagnozi. Ovi testovi ne koriste se rutinski jer nisu pouzdani (13).

Jednom kad je dijagnoza potvrđena važno je pronaći druge sigurne lijekove koje pacijenti smiju uzimati te o tome dati usmene i pisane upute pacijentu. U slučaju pseudoalergijskih reakcija paracetamol i koksibi ne smiju se predložiti kao alternativni lijekovi dok se ne testiraju oralnim provokacijskim testom. U nekim slučajevima NECD koksibi i slabi COX-1 inhibitori također mogu pogoršavati kroničnu urtikariju. Dokazano je da je nabumeton još jedan od lijekova iz ove skupine koji se većinom dobro tolerira, ali nije dostupan u većini država (17).

U ovom istraživanju ispitanici koji su anamnestički imali tešku reakciju značajno češće su imali negativan test ekspozicije na paracetamol, što znači da svi pacijenti dobro podnose paracetamol kao alternativni lijek. U većine pacijenata koji su testirani ekspozicijom testirani su alternativni

lijekovi. Svi pacijenti testirani ekspozicijom na ASK, ibuprofen, metamizol i tramadol imali su negativan rezultat, dakle ove lijekove mogu sigurno koristiti umjesto ostalih NSAIL-a. Većina pacijenta dobro je podnijela koksibe i meloksikam. U ovom istraživanju 6 % ispitanika bilo je pozitivno na koksibe i 1/18 ispitanik na meloksikam. Slični rezultati dobiveni su i u drugim studijama. U španjolskoj studiji iz 2006. godine od ispitanika koji su imali reakciju preosjetljivosti na NSAIL-e njih 4,62 % imalo je pozitivan rezultat na testu ekspozicije na meloksikam i to u vidu blagih kožnih promjena (33). U njemačkoj studiji 15,3 % ispitanika koji su imali reakciju preosjetljivosti nakon primjene NSAIL-a imalo je pozitivan test ekspozicijom na koksibe (40). U ovoj studiji veći je udio pozitivnih jer su imali mali broj ispitanika. Smatra se da pacijenti koji imaju reakciju preosjetljivosti na klasične NSAIL-e većinom dobro podnose koksibe. Za mehanizam nastanka reakcije preosjetljivosti važna je inhibicija COX-1, prema tome mali je rizik pojave reakcije uz selektivne COX-2 inhibitore. S obzirom na to da je meloksikam nešto selektivniji prema COX-2, reakcije preosjetljivosti rijetko se javljaju nakon njegove primjene.

U ovom istraživanju ispitanicima je preporučeno da izbjegavaju sve klasične NSAIL-e jer je dijagnoza postavljena samo na temelju uvjerljive anamnestičke reakcije. Upućeni su da smiju koristiti alternativne lijekove na koje su imali negativan test ekspozicije te NSAIL-e koji su prema anamnestičkim podacima prethodno dobro tolerirali. Ako je pacijentima potrebna jača analgezija, opioidni analgetici mogu se preporučiti kao alternativa. Nema rizika od ukrižene reakcije s ovom skupinom lijekova jer njihov mehanizam djelovanja putem opioidnih receptora sasvim se razlikuje od mehanizma djelovanja NSAIL-a. Ako pacijent ima potrebu za većim dozama lijeka, prilikom testiranja ekspozicijom potrebno je napraviti test s većim dozama te pisano dati uputu koju maksimalnu dozu lijeka pacijent dobro tolerira. U slučaju alergijskih reakcija ako je testiranjem dokazana reakcija na suspektan lijek pacijent treba izbjegavati taj lijek i lijekove iz iste kemijske skupine, a može koristiti druge NSAIL-e. U državama njemačkog govornog područja praksa je da pacijenti s postavljenom dijagnozom preosjetljivosti imaju putovnice s podacima o reakciji. Putovnica mora sadržavati generičke nazive lijekova koji su bili okidači i koje pacijent više ne smije uzimati, simptome koje je pacijent imao te način na koji je postavljena dijagnoza. Podatci trebaju biti napisani na engleskom jeziku razumljivom svim medicinskim stručnjacima (13). EAACI smatra da je odgovarajuća dokumentacija o preosjetljivosti ključna za sprečavanje ponovne izloženosti lijeku te da je potrebno uvesti standardiziranu putovnicu za alergije na lijekove (41).

## 6. ZAKLJUČCI

Temeljem provedenog istraživanja na pacijentima sa suspektnom reakcijom preosjetljivosti na NSAIL-e i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- Učestalost reakcije preosjetljivosti na NSAIL-e u populaciji bolesnika s anamnezom preosjetljivosti je visoka, a češće su se javile pseudoalergijske reakcije.
- Pacijenti s prethodno teškom reakcijom preosjetljivosti na bilo koji NSAIL češće su dobro podnosili paracetamol na testu ekspozicije.
- Pacijenti s prethodno teškom reakcijom preosjetljivosti na bilo koji NSAIL dobro su podnosili koksibe i neselektivne NSAIL-e na testu ekspozicije, kao i ispitanici koji nisu imali tešku reakciju.
- Ispitanici s astmom, kroničnom urtikarijom i atopijskom dijatezom nisu imali veći rizik za nastanak reakcije preosjetljivosti na NSAIL-e.
- Najčešći lijek koji je izazvao reakciju bio je ibuprofen, a najčešći simptom bio je angioedem.
- Pacijenti s dijagnosticiranom preosjetljivošću na NSAIL-e moraju dobiti pisane upute o drugim terapijskim opcijama za analgeziju.

## 7. SAŽETAK

**Cilj istraživanja:** Ispitati učestalost alergijskih i pseudoalergijskih reakcija na NSAIL-e u pacijenata sa suspektom anamnezom, ispitati povezanost negativnog testa ekspozicije na paracetamol, koksibe i neselektivne NSAIL-e s prethodnom težinom reakcije te ispitati povezanost preosjetljivosti na NSAIL-e s astmom, kroničnom urtikarijom i atopijskom dijatezom.

**Nacrt studije:** presječno istraživanje s povijesnim podacima

**Ispitanici i metode:** U istraživanje je uključeno 93 pacijenta koji su testirani na preosjetljivost na NSAIL-e u Dnevnoj bolnici s kliničkom farmakologijom KBC-a Osijek od listopada 2016. godine do prosinca 2020. godine. Iz medicinske dokumentacije prikupljeni su demografski podatci, podatci o komorbiditetima, prethodnoj reakciji te metodama i ishodima testiranja. U statističkoj obradi korišteni su Hi-kvadrat i Fisherov egzaktni test.

**Rezultati:** 84 % ispitanika imalo je reakciju preosjetljivosti na NSAIL-e, od toga je 58 % ispitanika imalo pseudoalergijsku reakciju. Ispitanici koji su anamnestički imali tešku reakciju značajno češće su imali negativan test ekspozicijom na paracetamol. Nije bilo značajne razlike u odnosu na negativan test na ekspoziciju koksibima i neselektivnim NSAIL-ima u ispitanika s i bez prethodno teške reakcije preosjetljivosti. U ovoj skupini ispitanika nije nađena povezanosti između postojanja astme, kronične urtikarije i atopije i preosjetljivosti na NSAIL-e.

**Zaključak:** Pseudoalergijske reakcije bile su češća vrsta reakcije na NSAIL-e. Ispitanici s prethodno teškom reakcijom dobro su podnosili paracetamol, koksibe i neselektivne NSAIL-e na testu ekspozicije. Ispitanici s teškom reakcijom češće su imali negativan test ekspozicije na paracetamol. Ispitanici s astmom, kroničnom urtikarijom i atopijskom dijatezom nisu imali veći rizik za nastanak reakcije preosjetljivosti na NSAIL-e.

**Ključne riječi:** alergija; nesteroidni protuupalni lijekovi; preosjetljivost; pseudoalergija

**8. SUMMARY****ANALYSIS OF MANAGEMENT OF HYPERSENSITIVITY TO NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS**

**Objectives:** The aim of this study was to evaluate the incidence of NSAID allergic and pseudoallergic reactions, the relationship between negative provocation test with paracetamol, coxibs, nonselective NSAIDs and severity of the previous reaction, and also to evaluate the relationship between NSAID hypersensitivity and asthma, chronic urticaria or atopy.

**Study design:** cross-sectional study with historical data

**Subjects and methods:** In this study 93 patients were included, that were tested for NSAID hypersensitivity in the Clinical Pharmacology Outpatient Clinic in Clinical Hospital Center in Osijek, in the period from the beginning of October 2016 to the end of December 2020. Demographic data, data on comorbidities, previous reaction and testing methods were collected from archival medical records. The Chi-square and Fisher's exact test were used in the statistical analysis.

**Results:** 84 % of subjects had NSAID hypersensitivity reaction, 58 % of these reactions were pseudoallergic reactions. Subjects with a history of severe reactions had significantly more often a negative provocation test with paracetamol. There was no significant difference in subjects with or without previously severe hypersensitivity reaction compared to the negative provocation test with coxibs and nonselective NSAIDs. In this group of subjects no relationship between the existence of asthma, chronic urticaria or atopy and NSAID hypersensitivity was detected.

**Conclusion:** Pseudoallergic reactions were more common. Subjects with previously severe reaction tolerated well paracetamol, coxibs, and nonselective NSAIDs on the provocation test. Subjects with a severe reaction had more often negative provocation test with paracetamol. Subjects with asthma, chronic urticaria or atopy did not have a higher risk for NSAID hypersensitivity.

**Key words:** allergy; hypersensitivity; non-steroidal anti-inflammatory drugs; pseudoallergy



**9. LITERATURA**

1. Bindu S, Mazumder S, Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochem Pharmacol.* 2020.;180:114–47.
2. Brune K, Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pain Res.* 2015.;8:105–18.
3. 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(4):312–20.
4. Katzung BG. *Temeljna i klinička farmakologija.* 14. izdanj. Zagreb: Medicinska naklada; 2020. 643–649 str.
5. Mimica Matanović S. Farmakokinetika i farmakodinamika analgetika. *Medicus.* 2014.;23(1):31–46.
6. Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, Blanca M, Blanca-Lopez N, Bochenek G, i ostali. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy.* 2013.;68(10):1219–32.
7. Farnam K, Chang C, Teuber S, Gershwin ME. Nonallergic drug hypersensitivity reactions. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012.;159(4):327–45.
8. Riedl MA, Casillas AM. Adverse Drug Reactions: Types and Treatment Options - American Family Physician. *Am Fam Physician.* 2003.;68(9):1781–90.
9. Turkalj M. Alergijske i pseudoalergijske reakcije na lijekove. *Peadiatria Croat.* 2012.;56(Supl 1):112–20.
10. MSD priručnik dijagnostike i terapije: Alergije i druge preosjetljivosti [Internet]. [citirano 09. travanj 2021.]. Dostupno na: [http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/immunologija-i-alergije/alergije-i-druge-preosjetljivosti](http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/imunologija-i-alergije/alergije-i-druge-preosjetljivosti)
11. Zhang B, Li Q, Shi C, Zhang X. Drug-Induced Pseudoallergy: A Review of the Causes and Mechanisms. *Pharmacology.* 2018.;101(1–2):104–10.

12. Sánchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A. Cofactors and comorbidities in patients with aspirin/NSAID hypersensitivity. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017.;45(6):573–8.
13. Wöhrl S. NSAID hypersensitivity – recommendations for diagnostic work up and patient management. *Allergo J Int*. 2018.;27(4):114–21.
14. Kidon M, Blanca-Lopez N, Gomes E, Terreehorst I, Tanno L, Ponvert C, i ostali. EAACI/ENDA Position Paper: Diagnosis and management of hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018.;29(5):469–80.
15. Yeung WYW, Park HS. Update on the management of nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity. *Yonsei Med J*. 2020.;61(1):4–14.
16. Paštar Z, Štajminger G, Lipozenčić J. Reakcije na lijekove inducirane aspirinom i nesteroidnim protuupalnim lijekovima. *Medix*. 2012.;28(103):123–30.
17. Blanca-Lopez N, Soriano V, Garcia-Martin E, Canto G, Blanca M. Nsaid-induced reactions: Classification, prevalence, impact, and management strategies. *J Asthma Allergy*. 2019.;12:217–33.
18. Doña I, Pérez-Sánchez N, Eguiluz-Gracia I, Muñoz-Cano R, Bartra J, Torres MJ, i ostali. Progress in understanding hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2020.;75(3):561–75.
19. Pham D Le, Kim JH, Trinh THK, Park HS. What we know about nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity. *Korean J Intern Med*. 2016.;31(3):417–32.
20. Marušić M i suradnici. Uvod u znanstveni rad u medicini. 5. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2013.
21. Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005.;5(4):309–16.
22. Klar H, Sotošek N, Šelb J, Košnik M. Selective hypersensitivity to a single nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Acta Dermatovenerologica Alpina, Pannonica Adriat*.

- 2019.;28(3):97–101.
23. Doña I, Blanca-López N, Torres MJ, García-Campos J, García-Núñez I, Gómez F, i ostali. Response Patterns in Drug Hypersensitivity Drug Hypersensitivity Reactions: Response Patterns, Drug Involved, and Temporal Variations in a Large Series of Patients. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012.;22(5):363–71.
  24. Blumenthal KG, Lai KH, Huang M, Wallace ZS, Wickner PG, Zhou L. Adverse and Hypersensitivity Reactions to Prescription Nonsteroidal Anti-Inflammatory Agents in a Large Health Care System. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017.;5(3):737-743.e3.
  25. Jares EJ, Baena-Cagnani CE, Sánchez-Borges M, Ensina LFC, Arias-Cruz A, Gómez M, i ostali. Drug-Induced Anaphylaxis in Latin American Countries. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015.;3(5):780–8.
  26. Pérez-Sánchez N, Doña I, Bogas G, Salas M, Testera A, Cornejo-García JA, i ostali. Evaluation of Subjects Experiencing Allergic Reactions to Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: Clinical Characteristics and Drugs Involved. *Front Pharmacol*. 2020.;11:1.
  27. Rebelo Gomes E, Geraldés L, Gaspar Â, Malheiro D, Cadinha S, Abreu C, i ostali. Hypersensitivity Reactions to Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs among Adults: Clinical Features and Risk Factors for Diagnosis Confirmation. *Int Arch Allergy Immunol*. 2016.;171(3–4):269–75.
  28. Caimmi S, Caimmi D, Bousquet P-J, Demoly P. How Can We Better Classify NSAID Hypersensitivity Reactions? – Validation from a Large Database. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012.;159(3):306–12.
  29. Doña I, Blanca-López N, Cornejo-García JA, Torres MJ, Laguna JJ, Fernández J, i ostali. Characteristics of subjects experiencing hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs: Patterns of response. *Clin Exp Allergy*. 2011.;41(1):86–95.
  30. Nissen C V., 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(1).

31. Cavkaytar O, Arik Yilmaz E, Karaatmaca B, Buyuktiryaki B, Sackesen C, Sekerel BE, i ostali. Different Phenotypes of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Hypersensitivity during Childhood. *Int Arch Allergy Immunol.* 2015.;167(3):211–21.
32. De Martinis M, Sirufo MM, Suppa M, Di Silvestre D, Ginaldi L. Sex and gender aspects for patient stratification in allergy prevention and treatment. *Int J Mol Sci.* 2020.;21(4).
33. Viñas Domingo M, Castillo Marchuet MJ, Dordal Culla MT, Serra Joanpere R, Martí Guadaño E. Meloxicam tolerance in hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2006.;16(6):364–6.
34. Doña I, Barrionuevo E, Salas M, Laguna JJ, Agúndez J, García-Martín E, i ostali. NSAIDs-hypersensitivity often induces a blended reaction pattern involving multiple organs. *Sci Rep.* 2018.;8(1).
35. Jakič M, Jager M, Košnik M. Predictive value of a negative oral provocation test in patients with hypersensitivity to analgesics. *Acta Dermatovenerologica Alpina, Pannonica Adriat.* 2016.;25:27–30.
36. Böhm R, Proksch E, Schwarz T, Cascorbi I. Arzneimittelüberempfindlichkeit: Diagnostik, Genetik und Vermeidung. *Dtsch Arztebl Int.* 2018.;115(29–30):501–12.
37. Ansotegui IJ, Melioli G, Canonica GW, Caraballo L, Villa E, Ebisawa M, i ostali. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper. *World Allergy Organ J.* 2020.;13(2).
38. Singh S, Bohara A, Rai T. Comparison of sensitivities of skin prick and intradermal tests with oral rechallenge test: A prospective interventional hospital-based study. *Indian J Dermatol.* 2021.;66(1):55–9.
39. Izquierdo-Domínguez A, Bobolea I, Doña I, Campo P, Segura C, Ortega N, i ostali. Statement of the spanish society of allergology and clinical immunology on provocation tests with aspirin/nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2020.;30(1):1–13.
40. Kruse R, Ruzicka T, Grewe M. Intolerance reactions due to the selective cyclooxygenase type II inhibitors rofecoxib and celecoxib: Results of oral provocation tests in patients with

NSAID hypersensitivity. *Acta Derm Venereol.* 2003.;83(3):183–5.

41. Brockow K, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Bavbek S, Bircher A, Bilo B, i ostali. Drug allergy passport and other documentation for patients with drug hypersensitivity – An ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group Position Paper. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2016.;71(11):1533–9.

## 10. ŽIVOTOPIS

### Opći podatci:

- Ime i prezime: Biljana Rajić
- Medicinski fakultet Osijek, Josipa Huttlera 4, 31000 Osijek
- E-mail: biljana.rajic39@gmail.com
- Datum i mjesto rođenja: 3. rujna 1996., Našice
- Adresa: Ulica Miroslava Krleže 34b, 31500 Makloševac
- Mobilni telefon: 0976567300

### Obrazovanje:

- 2003. – 2011. Osnovna škola Dore Pejačević Našice
- 2011. – 2015. Srednja škola Isidora Kršnjavoga Našice, smjer: opća gimnazija
- 2015. – 2021. Integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij medicine, Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku