

# Reakcije preosjetljivosti na nesteroidne protuupalne lijekove

---

Majetić, Lucija

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:479141>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-25**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



**Lucija Majetić**

**Reakcije preosjetljivosti na nesteroidne  
protuupalne lijekove**

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2019.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Farmakologija Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen na Zavodu za farmakologiju pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Lidijske Bach-Rojeckij.

*Zahvaljujem svojoj mentorici prof. dr. sc. Lidijske Bach-Rojeckij na stručnom vodstvu, pomoći i strpljenju pri izradi ovog diplomskog rada. Zahvaljujem također i na motivaciji koju sam dobila slušajući kolegij Farmakologija. Taj kolegij bio je od velikog značaja za daljnji tijek mog studiranja te sam sa zadovoljstvom odlučila izrađivati Diplomski rad upravo iz tog područja, uz preklapanje s područjem imunologije koje me također jako zanima.*

*Veliku zahvalu dugujem i svojoj obitelji, kolegama s fakulteta i svojim dugogodišnjim prijateljima koji su bili neizmjerne podrška i uvijek prisutni kada je bilo najpotrebnije.*

*Hvala Vam što ste vjerovali u mene!*

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	<b>1</b>
1.1. Razvoj nesteroidnih protuupalnih lijekova i značaj njihove primjene.....	<b>1</b>
1.2. Kemijska svojstva i farmakokinetika nesteroidnih protuupalnih lijekova .....	<b>3</b>
1.3. Eikozanoidni put i farmakodinamika nesteroidnih protuupalnih lijekova.....	<b>8</b>
1.4. Neželjene reakcije na lijekove.....	<b>14</b>
<b>2. OBRAZLOŽENJE TEME</b> .....	<b>17</b>
<b>3. MATERIJALI I METODE</b> .....	<b>18</b>
<b>4. REZULTATI I RASPRAVA</b> .....	<b>19</b>
4.1. Klasifikacija preosjetljivosti na NSAID.....	<b>19</b>
4.2. Pet fenotipova reakcija preosjetljivosti na NSAID.....	<b>21</b>
4.2.1. Upotrebom NSAID izazvana egzacerbacija respiratorne bolesti (NERD).....	<b>21</b>
4.2.2. Upotrebom NSAID izazvana egzacerbacija kožne bolesti (NECD).....	<b>25</b>
4.2.3. Upotrebom NSAID inducirana urtikarija/angioedem (NIUA).....	<b>27</b>
4.2.4. Urtikarija/angioedem ili anafilaksija uzrokovana specifičnim NSAID (SNIUAA).....	<b>30</b>
4.2.5. Odgođene reakcije preosjetljivosti uzrokovane specifičnim NSAID (SNIRD).....	<b>32</b>
4.3. Slučaj preosjetljivosti na NSAID iz ljekarničke prakse.....	<b>35</b>
4.3.1. Opis slučaja.....	<b>35</b>
4.3.2. Analiza stanja pacijentice.....	<b>36</b>
4.3.3. Analiza terapije i savjeti.....	<b>36</b>
4.3.4. Nefarmakološke mjere, njega i preporuke pacijentici.....	<b>38</b>
<b>5. ZAKLJUČAK</b> .....	<b>39</b>
<b>6. LITERATURA</b> .....	<b>40</b>
<b>7. SAŽETAK/ SUMMARY</b> .....	<b>51</b>
<b>8. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA</b>	
<b>9. BASIC DOCUMENTATION CARD</b>	

## 1. UVOD

### 1.1. Razvoj nesteroidnih protuupalnih lijekova i značaj njihove primjene

Prva zabilježena upotreba tvari s nesteroidnim protuupalnim učinkom iz biljnog izvora datira još iz razdoblja 1500. godine prije Krista kada su stari Egipćani zamijetili ljekovite učinke infuza načinjenog od osušenih listova mirte (*Myrtus communis* L.). Učinkovito smanjenje abdominalne i reumatske boli prvenstveno je bila posljedica upravo salicilne kiseline, kojom su listovi bogati. Sama djelatna tvar tada dakako nije bila poznata, a tek 1763. Edward Stone opisao je antipiretski učinak kore vrbe (*Salicis alba* L.), iz koje su farmaceuti nadalje nastojali izolirati salicilnu kiselinu (Bertagnolli, 2003).

Zbog loše gastrointestinalne podnošljivosti i izraženih nuspojava nakon primjene salicilne kiseline, načinjena je kemijska modifikacija acetilacijom osnovne molekule. Njemački kemičar Felix Hoffman, zaposlenik tvrtke Bayer, je 1897. prvi puta sintetizirao čisti oblik acetilsalicilne kiseline potom plasirane na tržište pod trgovačkim nazivom Aspirin (Bertagnolli, 2003).

Sredinom 20. stoljeća razvijene su brojne molekule s analgetskim i protuupalnim učinkom, od kojih većinu danas svrstavamo u skupinu nesteroidnih protuupalnih lijekova (eng. non-steroidal antiinflammatory drugs, NSAID) primjerice fenilbutazon (1949.g.), acetaminofen-paracetamol (1955.g.) indometacin (1963.g.) i drugi. Izraz „non-steroidal anti-inflammatory drug“ je prvi puta upotrijebljen od strane reumatologa 1949. kako bi se naglasila razlika između djelovanja fenilbutazona od djelovanja glukokortikoida, čiji je protuupalni učinak u terapiji artritisa netom bio otkriven. Taj se izraz potom počeo primjenjivati za sve „aspirinu-slične lijekove“ (Bertagnolli, 2003; Vane i Botting, 1987).

Nadalje, Piper i Vane su 1969. pokazali na aorti eksperimentalnih kunića da acetilsalicilna kiselina inhibira vazoaktivne tvari, te je Vane 1971. identificirao prostaglandine kao glavnu metu na koju je usmjerena aktivnost NSAID, odnosno enzim ciklooksigenazu (COX) ključan u njihovom nastanku. John Vane je sa Suneom Bergströmom i Bengtom Samuelssonom 1982. podijelio Nobelovu nagradu iz medicine za otkriće prostaglandina (Bertagnolli, 2003).

Lijekovi otkriveni 80-ih, 90-ih i nadalje razvijani su empirijski s protuupalnim, analgetskim i antipiretskim učinkom, provjereni na animalnim modelima i s nastojanjem minimiziranja

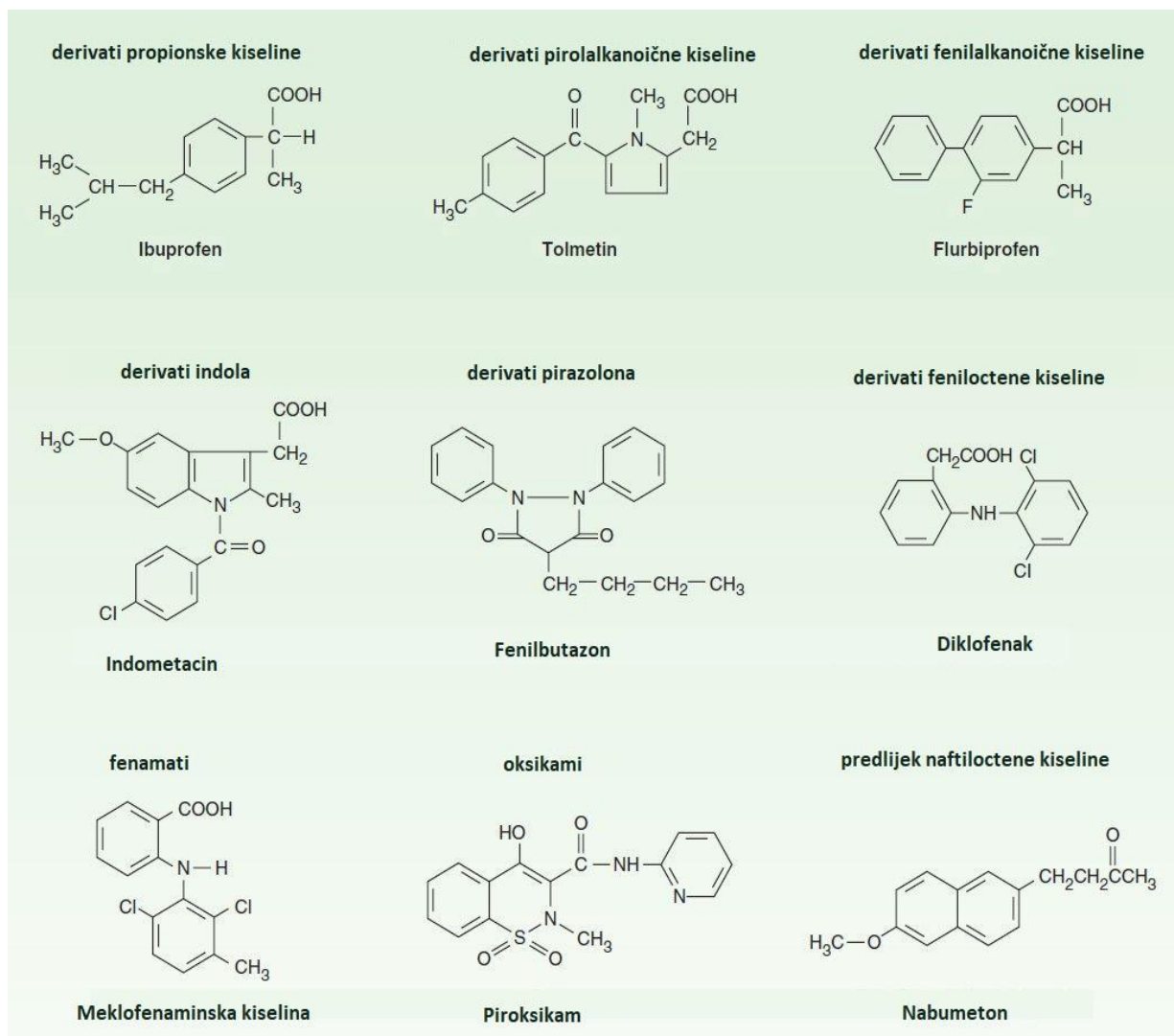
gastrointestinalnih (GIT) nuspojava. Godine 1990. postignuto je važno otkriće o postojanju dva ciklooksigenazna enzimska sustava koji sudjeluju u kontroli produkcije prostanoida (prostaglandina [PG] i tromboksana [TxA2]). Izoenzim COX-1 ima konstitutivnu aktivnost i sudjeluje u produkciji PG i TxA2 koji reguliraju gastrointestinalne, renalne, vaskularne i ostale fiziološke funkcije, dok je izoenzim COX-2 inducibilan te sudjeluje u produkciji PG uključenih u upalne procese, posredovanje u nastajanju boli i vrućice. Tako se razvila ideja o lijekovima koji bi selektivno inhibirali COX-2, kako bi se izbjegla inhibicija COX-1 koja je smatrana ključnom u nastanku neželjenih reakcija na NSAID, uključujući i GIT nuspojave. Na prijelazu u 21. stoljeće uslijedio je intenzivan razvoj koksiba, te su uskoro na tržište došla dva selektivna COX-2 inhibitora celekoksib i rofekoksib. Oni su zadovoljili zahtjev za minimizacijom GIT i drugih nuspojava i neželjenih reakcija na lijek povezanih s inhibicijom COX-1, ali je upotrebom rofekoksiba ustanovljena povezanost s po život opasnim kardiovaskularnim događajima, zbog čega je rofekoksib povučen s tržišta, a ostali COX-2 inhibitori (s različitim stupnjem selektivnosti) ostali su pod sumnjom. Ustanovljena je ovisnost kardiotoksičnosti sa stupnjem inhibicije, primijenjenom dozom i duljinom primjene COX-2 inhibitora, ali je rizik prisutan i uslijed primjene viših doza neselektivnih NSAID. Usprkos dugoj tradiciji primjene i velikom broju molekula na tržištu, farmaceutska industrija i dalje radi na unapređenju ove skupine lijekova kako bi se rizici sveli na najmanju moguću mjeru. Istovremeno, istraživači i dalje nastoje objasniti mehanizme u pozadini spomenutih rizika toksičnosti kako bi novi lijek bio učinkovit u terapiji boli i upale, a istovremeno dobro podnošljiv i siguran, čak i nakon dugotrajne primjene (npr. ideja o razvoju NSAID s mogućnošću doniranja dušikova oksida) (Grazio, 2015; Rainsford, 2007; [www.fda.gov](http://www.fda.gov)).

Otkriće izoformi enzima ciklooksigenaze otvorilo je vrata terapiji i raznih drugih oboljenja koja imaju upalnu komponentu u svojoj patogenezi, uključujući karcinom, Alzheimerovu demenciju i druge neurodegenerativne bolesti. Iznimno je važna i spoznaja učinkovitosti acetilsalicilne kiseline u terapiji tromboembolijskih bolesti, odnosno njezin antiagregacijski učinak zbog kojeg se koristi u sekundarnoj prevenciji kardiovaskularnih događaja. Značajan je dakako tehnološki razvoj novih ljekovitih oblika što je također doprinijelo široj i sigurnijoj mogućnosti primjene ovih lijekova (Rainsford, 2007).

Nesteroidni protuupalni lijekovi, koji su primarno otkriveni u svrhu terapije boli i povišene tjelesne temperature i upale, doživljavaju značajan razvoj otkrićem novih terapijskih meta. Povećava broj indikacija i terapijsko područje njihove primjene, a s time i broj osoba koje ih koriste, te vjerojatnost pojave nekih novih, rjeđih nuspojava, reakcija preosjetljivosti i toksičnosti (Rainsford, 2007).

## 1.2. Kemijska svojstva i farmakokinetika nesteroidnih protuupalnih lijekova

NSAID su s obzirom na strukturu i kemijska svojstva svrstani u više skupina (Slika 1, Tablica 1)



Slika 1. Kemijske strukture pojedinih NSAID preuzeto i prilagođeno s [www.basicmedicalkey.com](http://www.basicmedicalkey.com)

Tablica 1. Podjela NSAID s obzirom na kemijsku strukturu:

<p>Derivati salicilne kiseline</p>	<p>Acetilsalicilna kiselina          Diflunisal          Natrijev salicilat          Salsalat          Sulfasalazin</p>
<p>Derivati propionske kiseline</p>	<p>Fenoprofen          Ketoprofen          Ibuprofen          Naproksen          Oksaprozin</p> <p><b>-derivat fenilalkanoične kiseline:</b>          Flurbiprofen</p>
<p>Derivati octene kiseline</p>	<p><b>derivati feniloctene kiseline:</b>          Aceklofenak          Diklofenak          Etodolak</p> <p><b>-derivat indola:</b>          Indometacin          Acemetacin          Sulindak</p> <p><b>-pirolo-pirol derivati</b>          Ketorolak</p> <p><b>-prolijek naftiloctene kiseline:</b>          Nabumeton</p> <p><b>-derivat piroalkanoične kiseline:</b>          Tolmetin</p>
<p>Derivati fenaminske kiseline (fenamati)</p>	<p>Flufenaminska kiselina          Mefenaminska kiselina          Meklofenaminska kiselina          Tolfenaminska kiselina</p>



Enolni derivati	<p><b>-derivati pirazolona</b>  Dipiron  Fenilbutazon</p> <p><b>-oksikami</b>  Lornoksikam  Meloksikam  Piroksikam  Tenoksikam</p>
Selektivni COX-2 inhibitori (koksibi)	<p>Celekoksib  Parekoksib  Etorikoksib  Rofekoksib (povučen s tržišta)  Valdekoksib (povučen s tržišta)</p>
Para-aminofenol*	Acetaminofen (paracetamol)

*\*Para-aminofenol acetaminofen (paracetamol) ima antipiretički i centralni analgetski učinak, ali zanemarivi periferni protuupalni stoga ga ne možemo u potpunosti svrstati u NSAID, već ga svrstavamo u skupinu ostalih analgetika (Katzung i sur., 2011).*

Ta kemijska raznolikost odgovorna je za široki raspon farmakokinetičkih značajki NSAID-a (Tablica 2).

Tablica 2. Farmakokinetičke razlike NSAID (Katzung i sur., 2011)

Lijek	Biodost. (%)	p.p. (%)	t <sub>1/2</sub> (h)	Metabolizam	Izlučivanje
acetilsalicilna kiselina	100	80-90	2-3	esterazama u salicilat	renalno
diklofenak	55	99	1-2	CYP2C9; glukuronid, sulfat	renalno (65%)
indometacin	100	90	2,5	O-demetilacija, (20% nepromijenjeno)	renalno
flurbiprofen	96	99	3,8	CYP2C9 (hidroksi i konjugirani)	renalno
ibuprofen	50-70	99	2-4	CYP2C9 (konjugirani hidroksi i karboksi met.)	renalno
ketoprofen	90	98	2	Glukuronidacija	renalno
naproksen	95	99	14	CYP2C9, 1A2 (6-demetil i dr.)	renalno
meloksikam	89	99	15-20	CYP2C9 (hidroksilacija)	žuč
piroksikam	90	99	45-50	CYP2C9 (konjugirani hidroksi)	žuč, renalno
celekoksib	100	97	6-12	CYP2C9	renalno

Unatoč tim razlikama, neka svojstva zajednička su svima (svi osim nabumetona su slabe organske kiseline, ali nabumeton se metabolizira u aktivni oblik s karakteristikama kiseline).

Ovi lijekovi dobro se apsorbiraju nakon oralne primjene i hrana ne utječe bitno na njihovu bioraspoloživost. Većina ih se u velikoj mjeri metabolizira (mehanizmima faze I i II ili samo mehanizmima faze II-glukuronidacija). Metabolizam je najvećim dijelom posredovan enzimima CYP3A4 ili enzimima potporodice CYP2C koji pripadaju superporodici citokroma P450 (Katzung i sur., 2011).

S obzirom na sklonost glukuronidaciji, acil glukuronidi koji nastaju reakcijama druge faze metabolizma mogu ostvariti štetne učinke u organizmu. Kroničnom primjenom moguća su primjerice oštećenja tankog crijeva- ulceracije i krvarenja (enteropatija) s vrlo kompleksnim mehanizmom. U lužnatom mediju jejunuma/ileuma i pod utjecajem  $\beta$ -glukuronidaza, acil glukuronidi mogu biti pokidani pod utjecajem visokog pH, a visoke koncentracije aglikona mogu izazvati tkivnu toksičnost. Nukleofilni NSAID acil glukuronidi osim toga mogu stvarati adukte s proteinima i tako ostvariti toksične učinke, te moguće posredovati u reakcijama preosjetljivosti (protutijela na acilirane proteine?) (Boelsterli i Ramirez-Alcantra, 2011).

Većina metabolita eliminira se putem bubrega, ali unatoč tome gotovo svi podliježu nekom stupnju izlučivanja putem žuči u obliku konjugata i enterohepatičkoj cirkulaciji. Stupanj nadražaja tankog crijeva stoga je u korelaciji s opsegom enterohepatičke cirkulacije i gotovo 70% pacijenata u kroničnoj primjeni snose posljedice enteropatije (Wallace, 2013).

Većina NSAID-a se u velikom postotku veže za proteine plazme (~98%) i to uglavnom za albumine -proteine plazme bazičnih svojstava.

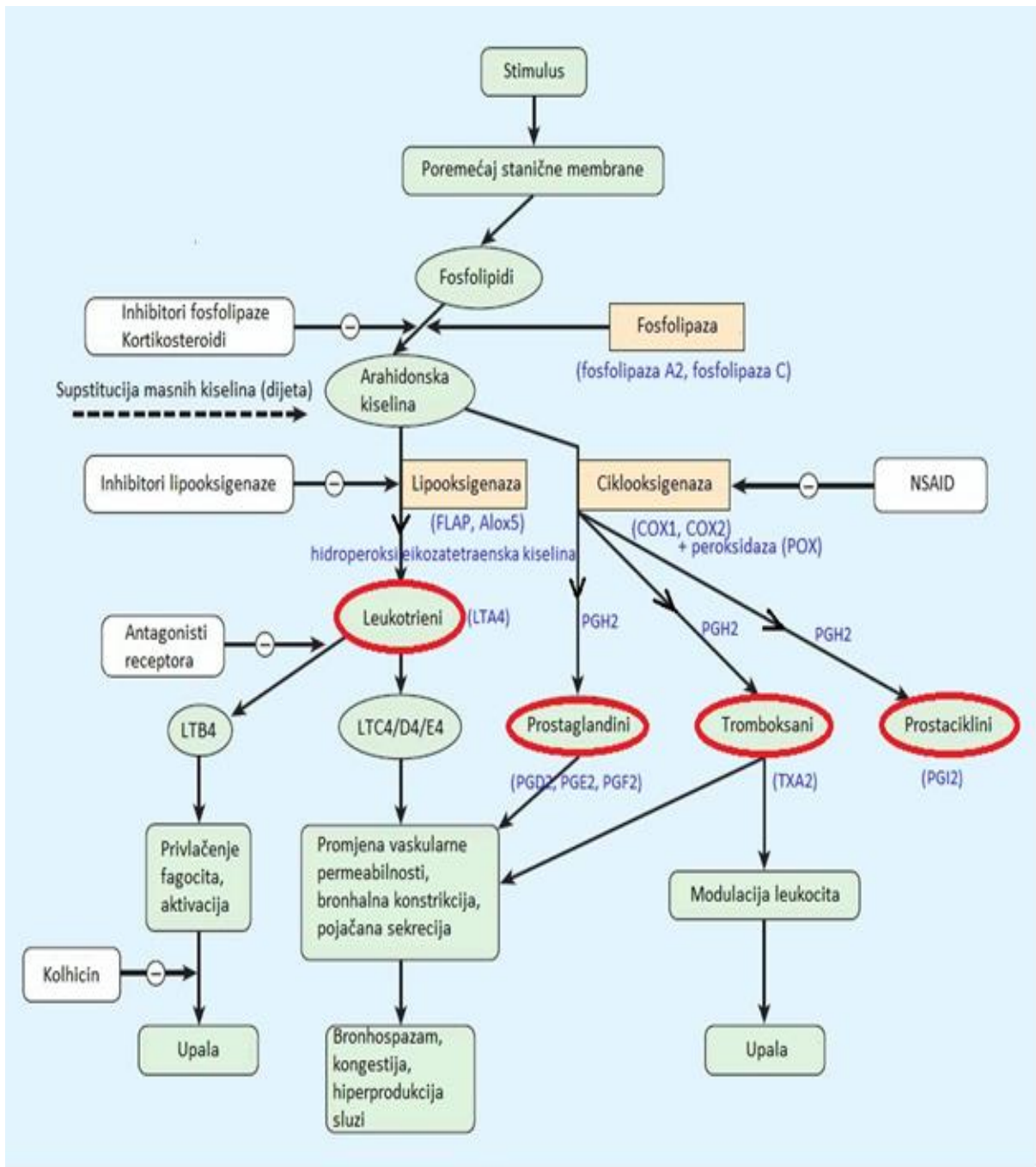
Što se kiralnosti tiče ibuprofen i ketoprofen, kao i većina NSAID uglavnom su racemične smjese. Neki, poput diklofenaka, nemaju kiralnog centra, a naproksen jedini dolazi u obliku pojedinačnog enantiomera (Katzung i sur., 2011).

Nakon ponavljane primjene svi se NSAID mogu naći u sinovijalnoj tekućini u zglobovima. Oni s kratkim poluvijekom eliminacije zadržavaju se u zglobovima dulje nego što bi se to moglo predvidjeti temeljem njihova poluvijeka, a oni s duljim poluvijekom nestaju iz sinovijalne tekućine razmjerno vrijednostima njihovog poluvijeka eliminacije (Katzung i sur., 2011).

### **1.3. Eikozanoidni put i farmakodinamika nesteroidnih protuupalnih lijekova**

Usljed oštećenja tkiva posredovanog nekim vanjskim ili unutarnjim čimbenicima, dolazi do pojačane aktivacije stanica imunskog sustava i pokretanja upalnog odgovora. Imunosni sustav zdrave osobe stalno je aktivan, štiti svakog pojedinca i održava stanje ravnoteže. Kada normalno funkcionira ima obrambenu ulogu i svrhu uklanjanja svega što je ugrožavajuće, ali i sposobnost ne reagiranja na ono što nije. Napredovanje akutne upale koje ima za svrhu uklanjanje uzroka oštećenja dodatno može oštetiti vlastito tkivo jer oštećujući agens ne može biti eliminiran bez da se prilikom njegova uklanjanja ne zahvate i vlastite stanice. Oštećenje stanica potaknuto upalom tako djeluje i na stanične membrane leukocita, uzrokuje otpuštanje lizosomskih enzima, oslobađanje arahidonske kiseline te sintezu različitih eikozanoida (leukotrieni i prostanoidi: prostaglandini i tromboksani) (Male i sur., 2013).

Većina eikozanoida su derivati arahidonske kiseline, polinezasićene omega-6 masne kiseline s 20 C atoma. Arahidonska kiselina sastavnica je fosfolipida stanične membrane, a otpušta se pod utjecajem mitogenih čimbenika, u procesima stanične adhezije te kao posljedica oštećenja stanica, u stanju upale i na podražaj signalnih molekula drugih stanica (Slika 2). Eikozanoidi dalje posreduju gotovo sve korake upale (Tablica 3) (Katzung i sur., 2011).



Slika 2. Put sinteze eikozanoida, preuzeto i prilagođeno s [www.basicmedicalkey.com](http://www.basicmedicalkey.com)

Tablica 3. Djelovanje različitih eikozanoida (Male i sur., 2013)

Djelovanje	Metabolit
vazokonstrikcija	tromboksen A2, leukotrieni C4, D4, E4
vazodilatacija	prostaglandini I2, E1, E2, D2
povećanje vaskularne permeabilnosti	leukotrieni C4, D4, E4
kemotaksija, adhezija leukocita	leukotrien B4, 5HPETE
bronhospazam	leukotrieni C4, D4, E4
agregacija trombocita	tromboksen A2
posredovanje u osjećaju boli	prostaglandin E2

NSAID ostvaruju protuupalno djelovanje inhibicijom biosinteze prostanoida, odnosno inhibicijom enzima ciklooksigenaze (izoformi COX-1 i COX-2) uključene u njihov nastanak. Obje ciklooksigenaze potiču unos dviju molekula kisika ciklizirajući arahidonsku kiselinu, pri čemu nastaje C9-C11 endoperoksid C15 hidroperoksid, odnosno PGG<sub>2</sub>. Njemu vrlo brzo peroksidazni dio COX dodaje 15-hidroksilnu skupinu, temelj biološke aktivnosti novonastalog PGH<sub>2</sub> iz kojeg dalje lančanim djelovanjem sintaza i izomeraza nastaju prostaglandini, tromboksen i prostaciklini. Krajnji enzimi u sintezi prostanoida donekle su specifični za stanicu, pa većina stanica proizvodi dominantno jedan ili dva prostanoida (Katzung i sur., 2011).

Otkrićem dviju izoformnih oblika ciklooksigenaze stvorena je koncepcija prema kojoj konstitutivno aktivni oblik COX-1 (prostaglandin H sintetaza-1) naginje homeostatskim funkcijama i zaštiti mukoznih površina, dok inducibilni oblik COX-2 (prostaglandin H sintetaza-2) naginje poticanju upalnog odgovora. COX-1 prisutan je u većini stanica, a ekspresija COX-2 ovisi o podražaju. COX-2 neposredni je produkt gena ranog odgovora jer ga u značajnoj mjeri aktiviraju čimbenici rasta, tumorski promotori i citokini. Postoje fiziološki i patofiziološki procesi u kojima svaki od enzima djeluje zasebno, ali i oni u kojima oba enzima djeluju zajednički. Opisano je postojanje i COX-3 u pasa, ali njezina prisutnost i moguće značenje u humanoj biologiji još nije utvrđeno (Katzung i sur., 2011).

Flurbiprofen, ketoprofen, indometacin i sulindak donekle su selektivni za COX-1, ibuprofen i meklofenamat, tolmetin i naproksen približno su jednako selektivni prema COX-1 i COX-2, dok su za COX-2 rastućim redoslijedom selektivni:

celekoksib = diklofenak < nimesulid < rofekoksib = valdekoksisib < etorikoksib < lumirakoksib

(Katzung i sur., 2011; <https://www.medscape.org/>).

Acetilsalicilna kiselina acetilira i inhibira oba enzima podjednako, a niske doze (do 100 mg/dan ) inhibiraju ponajprije, ali ne isključivo COX-1 u trombocitima. Većina NSAID-a reverzibilno inhibira ciklooksigenazu dok acetilsalicilna kiselina ireverzibilno acetilira i blokira aktivno mjesto enzima. Osim ovog ključnog mehanizma, različiti NSAID imaju i dodatne moguće mehanizme djelovanja poput inhibicije kemotaksije, smanjenog stvaranja slobodnih radikala i superoksida, interleukina-1, te ometanja unutarstaničnih zbivanja posredovanih kalcijem (Katzung i sur., 2011).

S obzirom na to da COX-1 upravlja homeostatskim funkcijama, nuspojave vezane uz NSAID najčešće su vezane uz ovu izoformu. Neželjene posljedice inhibicije COX-1 stoga uključuju posredovanje preosjetljivosti, vrlo značajno ozljede gastične mukoze zbog smanjenja protektivne funkcije prostaglandina u mukozni i time podložnost epitela oštećenju kiselinom i pepisnom, te podložnost krvarenju (inhibicija sinteze TXA2 uključenog u procese zgrušavanja krvi). Iz tog razloga razvijeni su selektivni COX-2 inhibitori koji djeluju samo na inducibilnu izoformu enzima ciklooksigenaze i koji pri svojim uobičajenim dozama ne utječu na funkciju trombocita, a pokazuju bolji sigurnosni profil za probavni sustav. Međutim pokazalo se da selektivni COX-2 inhibitori znatnije povećavaju pojavnost edema i hipertenzije čime povećavaju rizik od kardiovaskularnih događaja, posebice u rizičnih pacijenata. Rofekoksib i valdekoksib tako su povučeni s tržišta, a u većini zemalja upozorenje o kardiovaskularnim rizicima prati i druge selektivne COX-2 inhibitore te općenito sve NSAID (osim niskih doza acetilsalicilne kiseline, koja smanjuje kardiovaskularni rizik antiagregacijskim djelovanjem na trombocite). Osim toga ustanovljeno je da svi NSAID nadražuju sluznicu gornjeg dijela probavnog trakta u određenoj mjeri i mogu uzrokovati ulkuse, usprkos činjenici da su COX-2 selektivni bolje podnošljivi (Brune i Patrignani, 2015).

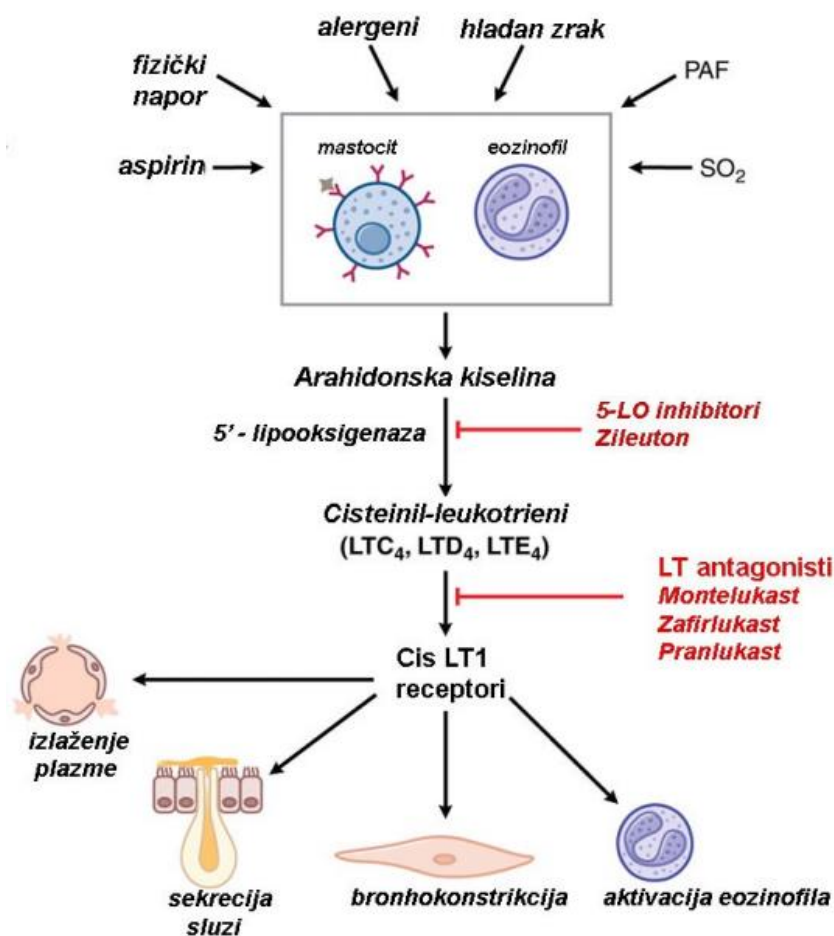
Svi NSAID u različitom stupnju djeluju analgetski, protuupalno i antipiretski te svi (osim COX-2 selektivnih i neacetiliranih salicilata) inhibiraju agregaciju trombocita. Kod ovih lijekova zamijećeni su i nefrotoksični učinci zbog ometanja prostaglandinima posredovane autoregulacije protoka krvi kroz bubrege, te hepatotoksičnost (Katzung i sur., 2011).

Od štetnih učinaka posredovanih farmakodinamikom ovih lijekova, posebice vezano uz posredovanje neželjenim reakcijama na NSAID, valja navesti ulogu leukotrienskog puta. Arahidonska kiselina supstrat je i 5, 12 i 15-lipooksigenaze (LOX), pri čemu nastaju hidroperoksieikosatetraenoične kiseline (HPETE) koje se vrlo brzo pretvaraju u hidroksi derivate

(HETE) i leukotriene. Najistraživaniji leukotrieni su oni koje proizvodi 5-LOX u leukocitima, mastocitima i dendritičnim stanicama, što je od posebnog interesa jer se povezuje s nastankom astme, anafilaktičkim šokom i kardiovaskularnim bolestima (Rådmark i Samuelsson, 2009).

Podraživanje tih stanica uzrokuje porast unutarstaničnog  $Ca^{2+}$  i oslobađanje arahidonata. Ugradnja molekularnog kisika djelovanjem 5-LOX, u suradnji s aktivirajućim proteinom (FLAP) rezultira nastankom nestabilnog epoksida leukotriena A<sub>4</sub>. LTA<sub>4</sub> pretvara se u dehidroksi leukotrien B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>) ili se konjugira s glutationom stvarajući leukotrien C<sub>4</sub> (LTC<sub>4</sub>), od kojeg se pomoću peptidaza postepeno razgrađuje glutation pa nastaju LTD<sub>4</sub> i LTE<sub>4</sub>. Ta se tri leukotriena nazivaju cisteinil leukotrienima (Slika 3). Leukotrieni se pretežno stvaraju u leukocitima, ali i druge stanice sa sposobnošću lančane aktivacije enzima 5-LOX/FLAP (npr. endotelne stanice) procesom transcelularne biosinteze mogu preuzeti i konvertirati leukocitni LTA<sub>4</sub>. Inhibicijom enzima ciklooksigenaze može se uočiti kako se metabolizam arahidonske kiseline usmjerava prema sintezi leukotriena (cisteinil leukotriena) pod utjecajem enzima lipooksigenaze kako je prikazano na Slici 2. LTC<sub>4</sub> i LTD<sub>4</sub> imaju snažno bronhokonstriktorsko djelovanje te su prepoznati kao glavni sastojci spororeagirajuće tvari anafilaksije (eng. slow-reacting substance of anaphylaxis, SRS-A) koja se izlučuje u astmi i anafilaksiji. Leukotrieni imaju značajnu ulogu i u kemotaksiji, sekreciji sluzi, nastajanju edema, aktivaciji i degranulaciji eozinofila pri čemu se oslobađaju granule koje dalje sudjeluju u degranulaciji mastocita i oslobađanju histamina. Kod osoba koje boluju od alergije i astme, leukotrieni se pojačano stvaraju (u ranoj fazi alergijske reakcije porijeklom su iz mastocita, a u kasnoj fazi iz eozinofila, bazofila i makrofaga) (Rådmark i Samuelsson, 2009).





Slika 3. Nastanak i učinak cisteinil leukotriena, preuzeto i prilagođeno iz Grosser T SE, Fitzgerald Ga. Pharmacotherapy of inflammation, fever, pain and gout. U Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, Brunton LL, Hilal-Dundan R, Knollmann BC. (Eds.). McGraw Hill Education, New York City, USA, 685-709 (2018).

Tako NSAID mogu svojim djelovanjem dodatno doprinijeti povećanju razine proupalnih cisteinil leukotriena koji preko CysLT1 receptora na dendritičkim stanicama, T-stanicama i eozinofilima, stanicama glatkih mišića, endotelnim i epitelnim stanicama ostvaruju prethodno navedene učinke. To se posebice odnosi na acetilsalicilnu kiselinu koja ireverzibilno inhibira konstitutivni COX-1 upravo čija inhibicija je značajna u reakcijama preosjetljivosti na ove lijekove. Bronhospazam se javlja u oko 10% bolesnika koji uzimaju NSAID (Male i sur., 2013).

#### 1.4. Neželjene reakcije na lijekove

Neželjene reakcije na lijekove podrazumijevaju sve neželjene učinke pojedinog lijeka u organizmu neovisno o etiologiji same reakcije.

Neželjene reakcije mogu biti imunološke ili neimunološke etiologije. Većina neželjenih reakcija na lijekove su predvidljive i ovisne o dozi (tip A). Tu spadaju farmakološke nuspojave lijekova, toksičnost, interakcije lijekova, i predoziranje lijekovima. Nepredvidljive reakcije neovisne o dozi (tip B) su rijetke, a mogu biti pseudoalergijske, idiosinkratske, intolerancije ili imunološke. Neželjene reakcije mogu biti i posljedica kronične primjene lijekova ovisne o vremenu i dozi (tip C), posljedica odgođenih učinaka lijekova ovisne o vremenu (tip D), reakcije ustezanja ubrzo nakon primjene lijeka (tip E), te česte reakcije izostanka učinka ovisne o dozi (tip F) (Edwards, 2000; Riedl i sur., 2003).

U kontekstu ovog rada najznačajnije su reakcije tipa B. Pseudoalergijske reakcije su rezultat direktne aktivacije i degranulacije mastocita, aktivacije komplementa i drugih signalnih molekula lijekovima poput opijata, vankomicina, radiokontrastnih sredstava, kao i NSAID. Kod takvih reakcija nema aktivacije imunskog sustava posrednicima interakcije antigena i protutijela, odnosno antigena i receptora na T stanicama. Ove reakcije klinički je teško razlikovati od reakcija preosjetljivosti tipa I, ali se u svojoj podlozi razlikuju u tome što ne uključuju za lijek-specifične IgE te da bi se dogodile nije potrebna prethodna senzitivizacija (mogu se javiti već pri prvom izlaganju lijeku). Pseudoalergije zapravo su posljedica interakcije lijeka i komponenti imunskog sustava, kao što je prethodno opisana povezanost NSAID i leukotrienskog puta (Borzova i sur., 2013; Waller, 2011; Zhang i sur., 2018).

Idiosinkratske reakcije pojavljuju se u vrlo malom postotku populacije i u svojoj podlozi su farmakogenetske, uvjetovane aktivnošću gena pojedinca za određene enzime i strukture, a primjer su lijekom inducirana hemoliza u osoba s nedostatkom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze te povećana ekspresija enzima uključenih u metabolizam leukotriena i povezanost s preosjetljivošću na NSAID (Zaccara i sur., 2007).

Intolerancija na lijekove u užem smislu podrazumijeva smanjen prag podnošljivosti lijeka već u njegovim nižim dozama, npr. loša podnošljivost antibiotika koja se može manifestirati kao probavne smetnje, te osjetljivost želučane sluznice na NSAID i to u određenih pojedinaca izraženije nego u drugih. U širem smislu, pod pojmom intolerancije se u različitim literaturnim

izvorima mogu naći neželjene reakcije na lijekove općenito, uključujući i imunološke reakcije preosjetljivosti ( [www.nationaljewish.org](http://www.nationaljewish.org) ).

Što se imunoloških reakcija tiče, to su zapravo u punom smislu reakcije preosjetljivosti, one su u potpunosti posredovane imunološkim odgovorom i čine 5-10% svih reakcija na lijekove. U imunološke reakcije spadaju 4 tipa preosjetljivosti (hipersenzitivnosti) : tip I, II, III, IV i tip V koji predstavlja anafilaktičke reakcije, odnosno intenzivniji oblik hipersenzitivnosti tipa I (Riedl i sur., 2003).

Hipersenzitivnost tipa I odnosi se na alergijske reakcije, uvjetovane IgE protutijelima. Radi se o reakciji na tvari iz okoline koje same po sebi ne predstavljaju prijetnju, ali se imunosni sustav aktivira u kontaktu s njima zbog njegove neodgovarajuće sposobnosti razlučivanja te moguće sličnosti struktura tih tvari s nekim strukturama koje su ljude ugrožavale u prošlosti. Alergije mogu biti reakcije na razne tvari iz okoline: hranu (kikiriki, morske plodove), pelud biljaka (ambrozija, trave), prašinu, grinje, životinjsku dlaku, sintetske tvari (propilenglikol) te lijekove. Strana molekula antigena (u ovom slučaju alergena), ovisno o putu unosa (koža, pluća, probavni sustav) biva apsorbirana, obrađena dendritičkim stanicama, prezentirana T-limfocitima koji predstavljeno prepoznaju kao strano, te B-limfocite preko izlučenih citokina aktiviraju u plazma stanice usmjerene na produkciju IgE. U prvom kontaktu dolazi do senzitivacije, odnosno početne produkcije IgE protutijela i njihove interakcije s receptorima na mastocitima i bazofilima. Pri drugom kontaktu s alergenom, još se brže producira znatnija količina IgE te dolazi do povezivanja alergena s IgE na mastocitima koji priliježu uz krvne žile i s bazofilima u krvotoku (tzv. crosslinking), pri čemu dolazi do degranulacije i otpuštanja histamina, serotonina, proteoglikana, serinskih proteaza. Djelovanjem histamina dolazi do vazodilatacije, otjecanja tekućine u tkivo, nastanka edema, oticanja sluznice, pojave svrbeža što se klinički manifestira kao urtikarija, angioedem, bronhospazam, pruritus, povraćanje, dijareja, ovisno o mjestu same alergijske reakcije. U slučaju intenziviranja alergijske reakcije, odnosno apsorpcijom alergena u krvotok (što se najlakše može dogoditi s alergenima unesenim kroz probavni sustav), dolazi do sistemske aktivacije mastocita te otjecanja tekućine u tkiva pri čemu se razvija anafilaksija, hipersenzitivnost tipa V. To je stanje koje može dovesti do smrti srčanim arestom zbog smanjenja tlaka i volumena krvi u cirkulaciji, zbog čega se daje adrenalinska injekcija koja će izazvati vazokonstrikciju (Male i sur., 2013).

Odgovor alergičnih pojedinaca je neposredan, već kroz 20 min od kontakta s alergenom (Male i sur., 2013).

Hipersenzitivnost tipa II odnosi se na citotoksične reakcije posredovane protutijelima IgG ili IgM. Neki antigeni uneseni u organizam zbog svojih kemijskih svojstava mogu biti skloni vezanju na izvanstanični matriks ili druge stanice. Nakon vezanja protutijela ispoljava se njihova efektorska funkcija: aktivacija komplementa i citotoksičnost posredovana protutijelima pri čemu dolazi do upale i citolize. Penicilin je primjer molekule koji izaziva ovaj tip reakcije, on samo po sebi nije sposoban potaknuti imunološku reakciju (hapten) no nakon što se veže za proteinske strukture membrana stanica ili izvanstaničnog matriksa postaje imunogen (Male i sur., 2013).

U hipersenzitivnost tipa III spadaju reakcije posredovane imunskim kompleksima. Antigeni koji sudjeluju u reakciji su topljivi i vežu se u određenom omjeru s antitijelima koja su već stvorena u velikom broju pri prvom kontaktu s antigenom. Stvaraju se kompleksi antitijela i antigena koji začepuju male krvne žile, ne mogu se eliminirati i deponiraju se u tkiva. Dalje dolazi do aktivacije sustava komplementa, frustracije fagocita, bazofilnih granulocita i trombocita. Takva je reakcija karakteristična za primjenu antiseruma kao protuotrova kod ugriza zmija (Male i sur., 2013).

Hipersenzitivnost tipa IV je reakcija kasne preosjetljivosti posredovane T-stanicama. Antigeni bivaju obrađeni od strane dendritičkih stanica neposredno uz barijere putem koji su dospjeli u organizam ili određena tkiva, te prezentirani CD4+ T-limfocitima koji se aktiviraju. Senzibilizirani T-limfociti (antigen specifični) dalje proizvode i luče citokine koji aktiviraju makrofage i time uzrokuju lokalnu upalu. Reakcija se razvija tokom 12h, a maksimum dosegne nakon 24-48 h. U takve reakcije spada kontaktni dermatitis, makulopapularni osip i teške kožne reakcije izazvan primjenom NSAID (Male i sur., 2013).

Neželjene reakcije na lijekove važno je prepoznati i ako je moguće spriječiti.

## 2. OBRAZLOŽENJE TEME

Nesteroidni protuupalni lijekovi imaju bogatu i dugu povijest primjene, jedni su od najčešće korištenih lijekova danas za liječenje boli i upale. Zbog brojnih indikacija i široke upotrebe, a i zbog samog mehanizma djelovanja, nerijetko mogu biti uzrok neželjenih reakcija..

NSAID mogu ulaziti u različite interakcije s drugim lijekovima i to pogotovo kod kroničnih bolesnika s brojnim komorbiditetima i politerapijom (pr. antihipertenzivi, diuretici, antiepileptici, antikoagulansi, kortikosteroidi, bisfosfonati, vorikonazol, ciklosporin, metotreksat). Mogu dovesti do toksičnosti ovisne o dozi kod osoba različite dobi i ovisno o zdravstvenom stanju (veći je rizik kod pacijenata sa zatajenjem bubrega, jetre, s ulkusom u anamnezi).

Osim tih najčešćih neželjenih reakcija koje je moguće predvidjeti i koje kod većine lijekova možemo očekivati, u fokusu ovog rada su rjeđe, manje izražene, ali potencijalno opasnije reakcije (tip B). Radi se o pseudoalergijskim i idiosinkratskim reakcijama, intoleranciji i pravim imunološkim reakcijama preosjetljivosti (hipersenzitivnost tipa I, IV i anafilaksija) koje mogu uzrokovati NSAID.

S obzirom na dugogodišnju povijest i vrlo čestu primjenu u terapiji blage do srednje jake boli te primjenu u kontekstu samoliječenja, u očima kako zdravstvenih djelatnika, tako i pacijenata nesteroidni protuupalni lijekovi doživljavaju se kao lako dostupni i sigurni. Međutim, važno je osvijestiti moguće opasnosti njihove primjene, ne samo zbog sada već dobro poznatih gastro- i kardiotoksičnih učinaka, već i zbog opasnosti od pojave rijetkih, ali potencijalno opasnih reakcija preosjetljivosti. Stoga njihova dostupnost te izdavanje ne bi smjeli izaći iz okvira ljekarne i ruku ljekarnika.

### 3. MATERIJALI I METODE

Za potrebe ovog teorijskog diplomskog rada detaljno su pretraženi i proučeni literaturni podaci o odabranoj temi. Korišteni su sveučilišni udžbenici iz temeljne i kliničke farmakologije, imunologije, patofiziologije i biokemije lijekova. Primijenjeno je znanje usvojeno pohađanjem kolegija na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu iz navedenih područja i korišteno u svrhu kritičke prosudbe dostupnih članaka bibliografskih baza Pubmed i Cochrane.

U pretraživanju baza korišteni su ključni pojmovi: *nsaid history, eicosanoids, leukotrienes, cyclooxygenase, nsaid hypersensitivity, nsaid acyl glucuronides, enteropathy, adverse drug reactions, pseudoallergy, drug intolerance, idiosyncratic drug reactions, hypersensitivity, aspirin-induced asthma, nasal polyps, antibody, aspirin challenge, urticaria, angioedema, severe cutaneous adverse reactions, antihistamines, corticosteroides.*

Pregledavane su i različite mrežne stranice poput stranice MSD priručnik dijagnostike i terapije, Medscape, Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED), U.S. Food and Drug Administration, te druge relevantne mrežne stranice i portali.

Za raspravu o ovoj temi, osim navedenih znanstveno-stručnih literaturnih izvora, izrazito korisna su bila iskustva stečena tijekom praktičnog rada na Stručnom osposobljavanju za ljekarnike, te je prikazan jedan stvarni slučaj iz prakse, uz prethodno dobivenu suglasnost pacijentice, čiji osobni podaci nisu niti u jednom trenutku izneseni .

## 4. REZULTATI I RASPRAVA

### 4.1. Klasifikacija preosjetljivosti na NSAID

Reakcije preosjetljivosti na NSAID spadaju u neželjene reakcije na lijekove tipa B, one su nepredvidljive, pojavljuju se u osjetljivih pojedinaca, pojedinaca s genetskim predispozicijama te se klinički manifestiraju na razne načine. Obuhvaćaju neimunološke (pseudoalergije, intolerancije, idiosinkratske reakcije) i imunološke reakcije preosjetljivosti (hipersenzitivnosti I, II, III, IV, i V). Nakon antibiotika, NSAID su drugi po učestalosti izazivanja imunoloških (u pravom smislu) preosjetljivosti te jedan od najvažnijih problema u tretiranju alergija na lijekove općenito. Prevalencija preosjetljivosti u općoj populaciji je između 0,6 i 5,7%, ovisno o proučavanoj populaciji, metodi uzorkovanja i fenotipu reakcije.

S obzirom na to da acetilsalicilna kiselina (ASK) ima najdužu povijest primjene, još uvijek se može naići na pojmove *aspirinom-uzrokovana astma*, *aspirinom uzrokovana urtikarija*, *aspirinom uzrokovana egzacerbacija respiratorne bolesti*. Ipak, sve navedene reakcije mogu biti uzrokovane i drugim NSAID tako da je iz tog razloga pravilnije koristiti pojam *preosjetljivosti na NSAID*. Dijagnosticiraju se temeljem uočavanja ponavljanih reakcija na primjenu ovih lijekova, in vitro testiranjem i/ili provokacijskim testom s lijekom na koji se sumnja da izaziva reakciju, odnosno alternativnim lijekom ovisno o tipu reakcije (Kowalski i sur., 2013; Sánchez-Borges i sur., 2017).

Definirano je pet fenotipova s obzirom na kliničke slike (originalno klasificirano od strane Stevensona i sur., 2001. godine), podijeljenih u dvije kategorije:

1. Reakcije križne intolerancije pri kojima pacijenti odgovaraju na jake COX-1 inhibitore i moguće slabe COX-1 inhibitore ili selektivne COX-2 inhibitore. Većina pacijenata s preosjetljivošću na NSAID imaju simptome nakon uzimanja više različitih NSAID i to iz različitih kemijskih skupina (Slika 1, Tablica 1), ali sa zajedničkim svojstvom inhibicije COX-1. To su dakle neimunološke reakcije tipa B, među kojima su najznačajnije pseudoalergije (povezanost NSAID i leukotrienskog puta, poglavlje 1.3.).
2. Reakcije koje u pacijenata izazivaju pravu preosjetljivost potaknutu jednim lijekom ili skupinom lijekova s dobrom tolerancijom na jake COX-1 inhibitore. To su prave imunološke reakcije preosjetljivosti koje se javljaju nakon uzimanja jednog specifičnog ili više različitih NSAID iz iste kemijske skupine (Slika 1, Tablica 1), dok druge kemijski

nesrodne lijekove ti pacijenti dobro toleriraju. Ovisno o tome radi li se o trenutnim reakcijama ili odgođenim, govorimo o hipersenzitivnosti tipa I (alergija), odnosno hipersenzitivnosti tipa IV (preosjetljivost posredovana T-stanicama).

U kliničkoj praksi reakcije iz obje kategorije mogu se i preklapati. (Blanca-Lopez i sur., 2017; Caimmi i sur., 2012; Stevenson i sur., 2001)

Pet fenotipova podijeljeno je u navedene kategorije na sljedeći način:

U 1. kategoriju reakcija križne intolerancije spadaju (Kowalski i sur., 2013):

- *Upotrebom NSAID izazvana egzacerbacija respiratorne bolesti (NERD):*  
Reakcije preosjetljivosti potaknute primjenom ASK ili nekog drugog NSAID koje se očituju kao dispneja, bronhalna opstrukcija, kongestija nosa/rinoreja i to u pacijenata koji imaju kronične respiratorne bolesti u podlozi (astmu/rinosinuitis /nazalne polipe).
- *Upotrebom NSAID izazvana egzacerbacija kožne bolesti (NECD):*  
Reakcije preosjetljivosti potaknute primjenom ASK ili nekog drugog NSAID koje se očituju izbijanjem plikova i/ili angioedema i to u pacijenata koji u podlozi imaju kroničnu spontanu urtikariju.
- *Upotrebom NSAID inducirana urtikarija/angioedem (NIUA):*  
Reakcije preosjetljivosti potaknute primjenom ASK ili nekog drugog NSAID koje se očituje izbijanjem plikova i/ili angioedema, ali u pacijenata koji su zdravi, odnosno nikada ranije nisu razvili kroničnu spontanu urtikariju. Te simptome uzrokuje barem dva različita NSAID iz različitih kemijskih skupina.

U 2. kategoriju imunoloških reakcija preosjetljivosti spadaju (Kowalski i sur., 2013) :

- *Urtikarija/angioedem ili anafilaksija uzrokovana specifičnim NSAID (SNIUAA):*  
Trenutne reakcije preosjetljivosti na jedan specifičan ili više različitih NSAID koji pripadaju istoj kemijskoj skupini i koje se očituju kao urtikarija, angioedem i/ili anafilaksija. Radi se o hipersenzitivnosti tipa I ili V. Ovi pacijenti nemaju u podlozi astmu ni kroničnu urtikariju, te dobro toleriraju druge kemijski nesrodne NSAID.



- *Odgođene reakcije preosjetljivosti uzrokovane specifičnim NSAID (SNIRD):*  
Reakcije preosjetljivosti na jedan specifičan NSAID koje se pojavljuju unutar 24-48h nakon primjene lijeka i očituju se simptomima na koži (ekcem) ili drugim organ-specifičnim simptomima (bubrežnim, plućnim) ili teškim kožnim reakcijama (SCAR).  
Radi se o hipersenzitivnosti tipa IV.

## **4.2. Pet fenotipova reakcija preosjetljivosti na NSAID**

### **4.2.1. Upotrebom NSAID izazvana egzacerbacija respiratorne bolesti (NERD)**

Prevalencija NERD varira od 4,3 do 20% svih reakcija preosjetljivosti na NSAID ovisno o populacijskoj studiji i metodama dijagnoze. Ustanovljena je veća zastupljenost NERD u osoba ženskog spola, sa već prisutnim kroničnim rinosinusitisom i nazalnim polipima i/ili s teškom astmom. U većini populacija ustanovljena je i pozitivna korelacija NERD i osoba s pozitivnim kožnim testom na alergene koji se unose dišnim putem (Jenkins i sur., 2004; Szczeklik i sur., 2000).

#### ***Patomehanizam***

Ovo su reakcije križne intolerancije, nealergijske, respiratorne, potaknute primjenom NSAID s mehanizmom koji je usko povezan s inhibicijom COX-1 i posljedično aktivacijom mastocita, eozinofila i otpuštanjem medijatora upale. To se posebno odnosi na jake COX-1 inhibitore pošto je mehanizam u pozadini ovih reakcija aktivacija leukotrienskog puta (poglavlje 1.3). Kao što je već navedeno cisteinil leukotrieni su glavni medijatori povezani s preosjetljivosti (pseudoalergijom na NSAID) preko CysLT1 receptora. Kod pacijenata s kroničnim respiratornim bolestima dišnih puteva (astma, rinosinusitis s polipima) razina i aktivnost eozinofila i mastocita u gornjim i donjim dišnim putevima već je povećana, a primjenom NSAID ona se dodatno povećava. Ovi pacijenti zapravo imaju hipersenzitivnost tipa I, ali alergeni nisu neki od NSAID, već se radi o nekom respiratornom alergenu ili više njih (Szczeklik i sur., 2009; Szczeklik i sur., 1975).

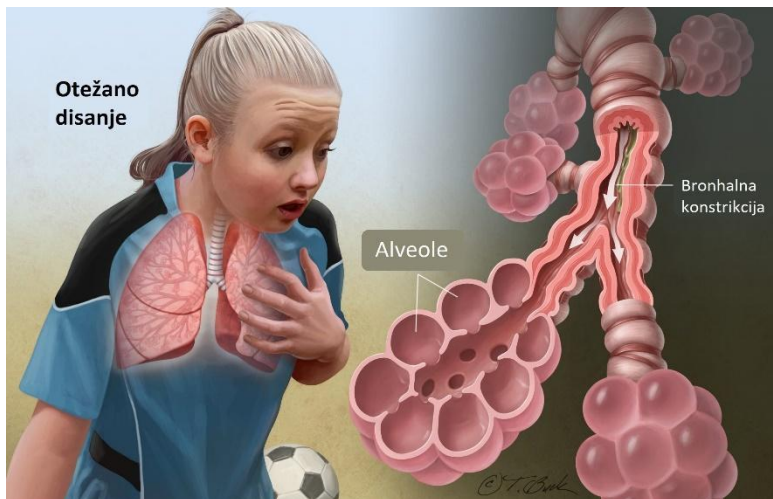
Osim toga, uočene su i neke abnormalnosti u metabolizmu arahidonske kiseline pacijenata s NERD (idiosinkratske neželjene reakcije), a koje imaju genetsku podlogu: povećana ekspresija LT1 receptora nazalne mukoze, hiperekspresija 5-lipooksigenaze i drugih enzima uključenih u biotransformaciju leukotriena i posljedično povećane razine leukotriena E4 (detektabilno u urinu i moguće izdah, slini, sputumu), deficijencija u regulaciji produkcije prostaglandina E2 (PGE2)

u epitelnim stanicama gornjih i donjih dišnih putova udruženo sa supresijom COX-2 i nižom produkcijom lipoksina A4 (LXA4) u perifernim leukocitima. (Szczeklik i sur., 2006)

Kronične virusne upale (rinovirusi) također mogu igrati ulogu u razvoju NERD, a zabilježeni su i polimorfizmi jednog nukleotida (eng. single nucleotide polymorphisms, SNPs) 5' uzvodne regije gena za CysLTR-1 povezani s razvojem NERD (-634C > T, -475A > C, -336A > G), međutim to je pokazano na manjem broju pacijenata (Shereshta i sur., 2012; Vos i sur., 2008).

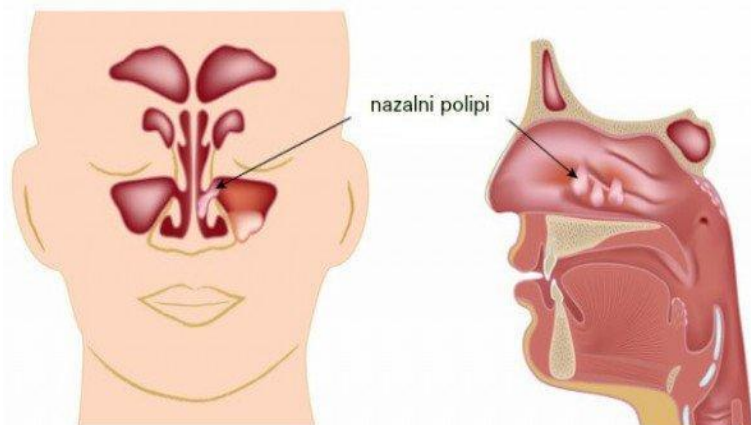
### ***Klinička slika NERD***

U pacijenata koji boluju od kroničnog rinosinuitisa i/ili astme i preosjetljivi su na NSAID, već nakon 30-180 min od uzimanja NSAID nastupaju simptomi pojačane bronhokonstrikcije koja može biti udružena s nazalnim simptomima (rinoreja, kongestija), ali i okularnim, kožnim (crvenilo gornjeg dijela toraksa, urtikarija i/ili angioedem), čak i gastričnim (Samter i sur., 1968).



Slika 4. Napad astme, preuzeto i prilagođeno s <https://foundation.chestnet.org>

Većina pacijenata s NERD već boluje od kroničnog rinosinuitisa zakompliciranog mukoznim polipima. Polipi su nekancerozne izrasline odnosno hipertrofija nosne sluznice (Slika 5) kao posljedica kronične upale zbog alergije ili astme tako da su dišni putevi zbog toga slabije prohodni, slabiji je njih i učestale su infekcije, a primjenom NSAID to se stanje dodatno pogoršava (Kowalski i sur., 2013; [www.mayoclinic.org](http://www.mayoclinic.org)).



Slika 5. Nazalni polipi, preuzeto i prilagođeno s <https://www.mayoclinic.org/>

Kod ovih pacijenata uzimanje NSAID može dovesti i do prvog astmatskog napada kao rezultat pogoršanja početnog stanja, ali ipak je češći slučaj da astmatski napadi nastupe kod onih koji već boluju od astme. Moguće je pogoršanje respiratornog statusa dugotrajnom primjenom NSAID, odnosno razvoj astme u budućnosti kod pacijenata u kojih reakcija preosjetljivosti zahvaća prvenstveno gornji respiratorni trakt. Astmatski napadi uzrokovani NSAID mogu biti izrazito jaki čak i fatalni, učestalost fatalnog ishoda veća je u astmatičari koji imaju NERD u odnosu na one koji nemaju (Szczeklik i sur., 2000; Yoshimine i sur., 2005).

### ***Dijagnostika***

Dijagnostika se provodi iskustvenim praćenjem pacijenta i testovima. Ponavljane reakcije na NSAID najbolji su pokazatelj očite preosjetljivosti. Najosjetljivija metoda za potvrdu preosjetljivosti je oralni provokacijski test na ASK. Negativan rezultat tog testa u osoba koje imaju povijest reakcija na NSAID ne isključuje mogućnost preosjetljivosti u slučaju kada je primarna bolest dobro kontrolirana i pacijent je na dugoročnoj terapiji kortikosteroidima. Inhalacijski test lizin-aspirin (L- ASA) je pogodniji i brži od oralnog testa, ali je manje osjetljiv te negativan rezultat zbog toga ne isključuje mogućnost preosjetljivosti i dobro je dodatno provesti oralni test. Slično je s nazalnim provokacijskim testom koji se primjenjuje ukoliko nije moguće provesti inhalacijski ili oralni test. Negativan rezultat također ne može u potpunosti isključiti preosjetljivost na NSAID. Postoje i pojedini in vitro testovi, ali nijedan nije dokazano dovoljno osjetljiv ili specifičan da bi bio preporučan (Nizankowska-Moglinicka i sur., 2007; Macy i sur., 2007; Milewsky i sur., 1998).

### ***Tretiranje pacijenata s NERD***

U slučaju NERD obično se javlja reakcija na jake COX-1 inhibitore, a niske doze slabih COX-1 inhibitora i selektivni COX-2 inhibitori uglavnom se dobro podnose (samo 1-2% pacijenata s nestabilnom astmom mogu reagirati i na selektivne COX-2). Dobro se podnose neacilirani salicilati i paracetamol u dozi manjoj od 1000 mg. Preporučeno je svakako izbjegavati NSAID na koji je primijećena reakcija, te druge NSAID na koje se može javiti križna-intolerancija. Pacijenti trebaju biti dobro informirani o tome koje lijekove trebaju izbjegavati i koje lijekove mogu koristiti kao alternativnu opciju za terapiju boli i povišenje tjelesne temperature (Gyllfors i sur., 2003; Stevenson i sur., 2006).

Izbjegavanje NSAID i salicilata neće dovesti do kliničkog poboljšanja astme i/ili rinosinitisa u pozadini, ali izbjeci će se moguće pogoršanje bolesti i akutni napadi izazvani primjenom NSAID. S obzirom na to da su cisteinil leukotrieni glavni medijatori NERD, inhibiranjem CysLTR-1 (u kroničnoj primjeni) dolazi do ublažavanja NERD. Zbog toga su lijekovi koji blokiraju leukotrienske receptore (montelukast, zafirlukast, pranlukast) dobar odabir za astmatičare s ovim tipom preosjetljivosti na NSAID (Dahlen i sur., 2002; Mastalerz i sur., 2002).

Operacija sinusa kod pacijenata s rinosinitisom manje je učinkovita i veća je vjerojatnost rekurencije nazalnih polipa u pacijenata s NERD u odnosu na pacijente koji dobro podnose NSAID i bilježe poboljšanje kroničnih simptoma rinosinitisa (Awad i sur., 2008; Kim i Kountakis, 2007).

Terapija desenzitizacijom pomoću ASK pokazala se uspješnom u ublažavanju simptoma gornjih dišnih putova, smanjenju potrebe za intranazalnim kortikosteroidima, poboljšanju astme i smanjenju potrebe za uzimanjem oralnih kortikosteroida u pacijenata koji imaju NERD. Radi se o primjeni ASK u dozama 600-1200 mg na dan, pri čemu dolazi do pojačane produkcije leukotriena kroz duži period i posljedično desenzitizacije leukotrienskih receptora i ublažavanja simptoma uzrokovanih leukotrienima (Berges-Gimeno i sur., 2003; Stevenson i sur., 1984; Williams i Woessner, 2008).

#### 4.2.2. Upotrebom NSAID izazvana egzacerbacija kožne bolesti (NECD)

NSAID mogu pogoršati stanje kronične idiopatske urtikarije odnosno kožne manifestacije reakcije preosjetljivosti tipa I uzrokovane nekim unesenim alergenima (hranom ili disanjem), ali i drugih tipova urtikarije poput kolinergične urtikarije uzrokovane fizikalnim čimbenicima (toplina, hladnoća, fizički napor) (Doeglas, 1975; [www.msd-prirucnici.placebo.hr](http://www.msd-prirucnici.placebo.hr)).

Utvrđeno je da NSAID mogu značajno pogoršati stanje u oko 10-30% odraslih pacijenata s kroničnom urtikarijom, odnosno čak 50% prema nekim starijim studijama. Taj učinak je ovisan o dozi i značajniji u aktivnoj fazi bolesti, odnosno manje značajan kad je kronična urtikarija pod dobrom kontrolom (Doeglas, 1975; Dona i sur., 2011).

**PROBLEMI KRONIČNE IDIOPATSKE URTIKARIJE (CIU)**

**SIMPTOMI** Nema specifičnog vanjskog okidača za CIU

- spontano pojavljivanje i ponavljanje
- kronično trajanje (više od 6 tjedana u kontinuitetu)
- crvenilo i otečenost urtikarija
- svrbež
- angioedem

**KOMPLIKACIJE**

- problemi sa spavanjem
- nedostatak energije
- depresija
- anksioznost
- socijalna izolacija
- emocionalna uzrujanost

**PREVALENCIJA**

U bilo kojem trenutku oko 1% svjetske populacije je zahvaćeno s kroničnom urtikarijom

Žene dva puta češće oboljevaju nego muškarci

**TRAJANJE**

Pacijenti s CIU koji razviju angioedem uglavnom imaju simptome dužeg trajanja

U većini slučajeva CIU traje oko 5 godina, ali moguće i desetljećima

Slika 6. Komplikacije kronične idiopatske urtikarije, preuzeto i prilagođeno s

<https://www.allergicliving.com/>

#### **Patomehanizam**

Kao i kod NERD, radi se o nealergijskim reakcijama preosjetljivosti i u ovom slučaju najvjerojatnije posredovanih pojačanom produkcijom cisteinil leukotriena. Nema alergijske reakcije na NSAID, ali je u podlozi hipersenzitivnost tipa I na neki drugi alergen. Pacijenti s NECD također križno ne podnose COX-1 inhibitore, dok većinom nema neželjenih reakcija na selektivne COX-2 inhibitore (Dona i sur., 2011; Mastalerz i sur., 2004).

### ***Klinička slika NECD***

Oko 30 min do 6 h nakon primjene NSAID javljaju se simptomi urtikarije (Slika 7), kao što su otok okružen crvenilom kože s pridruženim svrbežom i/ili angioedem (edem dubokog dermisa i potkožnih tkiva). Te kožne promjene javljaju se relativno brzo, a mogu ostati prisutne i danima nakon. Jačina reakcije ovisna je o dozi i jača je u vrijeme dok je kronična urtikarija u aktivnoj fazi. Kroničnu spontanu urtikariju osim NSAID mogu potaknuti i druga stanja i lijekovi, stoga je u kontroli bolesti važno poznavati sve okidače i nastojati ih izbjeći. Preosjetljivost na NSAID čak može s godinama uvjetovati razvoj kronične spontane urtikarije (Asero, 2003; Kozel i sur., 2003; Szczeklik i sur., 2008).



Slika 7. Prikaz urtikarije, preuzeto i prilagođeno s <https://en.wikipedia.org/wiki/Hives>

### ***Dijagnostika***

Što se tiče pacijenata s kroničnom urtikarijom, poznavanje povijesti reakcija pojedinca na NSAID nije dovoljno za predviđanje budućih reakcije i postavljanje dijagnoze preosjetljivosti na NSAID. Kožni testovi u obliku flastera također nemaju značajniju dijagnostičku vrijednost, a slično je i s *in vitro* aktivacijskim testom bazofila (Rubio i sur., 2012; Schubert i sur., 2005).

Za potvrdu hipersenzitivnosti trebao bi se provesti oralni provokacijski test s lijekom na koji se sumnja da izaziva reakciju te s alternativnim lijekom kako bi se ustanovila mogućnost njihove zamjene. Potrebu za provokacijskim testom potrebno je utvrditi za svakog pojedinca individualno, ovisno o omjeru koristi za utvrđivanjem preosjetljivosti i rizika od izazivanja neželjene reakcije. Provokacijski test svakako treba provoditi u uvjetima kad je kronična urtikarija pod dobrom kontrolom (1-2 tjedna bez ikakvih kožnih simptoma i bez upotrebe antihistaminika). Test bi trebalo provoditi isprva sa što nižim dozama (1/10 pojedinačne doze) i onda povećavati dozu u par koraka

svaka 2 h dok se ne javi reakcija ili se dosegne pojedinačna doza tog lijeka. Čak i ako ASK nije lijek na koji se sumnja da izaziva reakciju, može pomoći u postavljanju dijagnoze kako bi se potvrdila ili isključila križna intolerancija. Jako niske doze NSAID teško da će uzrokovati reakcije preosjetljivosti pacijenata s NECD (Asero, 2005).

### ***Tretiranje pacijenata s NECD***

S obzirom na nepredvidivost NECD i slabu mogućnost postavljanja ispravne dijagnoze odnosno utvrđivanja koje NSAID treba izbjegavati, preporuča se izbjegavanje svih NSAID koji dominantno inhibiraju COX-1 kao preventivnu mjeru NECD. Ipak, strogo izbjegavanje NSAID neće jamčiti poboljšanje kronične urtikarije koja je u podlozi, već će samo spriječiti njeno pogoršanje. Svakako bi trebalo provesti oralne provokacijske testove prije odabira alternativnog lijeka koji se može primijeniti umjesto NSAID koji izaziva reakciju. Poznato je da većina pacijenata s NECD (75-90%) dobro podnosi selektivne COX-2 inhibitore (koksibi, meloksikam, nimesulid), stoga se oni kao i paracetamol koji je slabi COX-1 inhibitor mogu koristiti kao alternativna opcija u oralnom provokacijskom testu (Asero, 1999; Dona i sur., 2011; Goksel, 2010; Zembowicz i sur., 2003).

Ukoliko je potreba za analgoantipiretikom velika, a postoji vjerojatnost reakcije čak i na paracetamol, preporuča se prethodna primjena oralnog antihistaminika prije primjene samog paracetamola. Temeljna terapija kronične urtikarije u podlozi ne razlikuje se u pacijenata koji imaju NECD u odnosu na one koji nemaju (Asero, 2010; Giavina-Bianchi i sur., 2007).

### **4.2.3. Upotrebom NSAID inducirana urtikarija/angioedem (NIUA):**

Urtikarija spada u jednu od tri najčešće izazvane neželjene reakcije na lijekove, a NSAID su od najčešćih uzroka lijekovima izazvane urtikarije bilo NIUA ili NECD. Kod većine pacijenata s akutnim kožnim reakcijama na NSAID javlja se križna intolerancija, dakle osnova preosjetljivosti je inhibicija COX-1, a u slučaju ove preosjetljivosti i uloga farmakogenetike (Dona i sur., 2011).

### ***Patomehanizam***

Za razliku od NECD pacijenti s NIUA nemaju nikakve kronične kožne simptome dok god nisu izloženi primjeni većih doza NSAID (jačina reakcije nije proporcionalna dozi, ali s obzirom na predispozicije pojedinca povećanje doze u nekom trenutku rezultira reakcijom). Pacijenti su posebno osjetljivi na COX-1 inhibiciju i pojačano stvaranje cisteinil leukotriena, iako oni u svojoj podlozi uopće nemaju hiperosjetljivost tipa I koja bi mogla doprinijeti tom učinku. Kod njih je

najvjerojatnije slučaj povećane ekspresija LT1R, hiperekspresija 5-lipooksigenaze i drugih enzima uključenih u metabolizam leukotriena i time povećane razine leukotriena E4. U ovom kontekstu možemo govoriti o idiosinkratskim reakcijama preosjetljivosti zbog prisustva genske podloge, odnosno pseudoalergiji zbog mehanizma djelovanja NSAID i njihove interakcije s imunskim sustavom te same kliničke manifestacije koja podsjeća na alergijsku reakciju (poglavlje 1.4) (Szceklík i sur., 2006).

### ***Klinička slika NIUA***

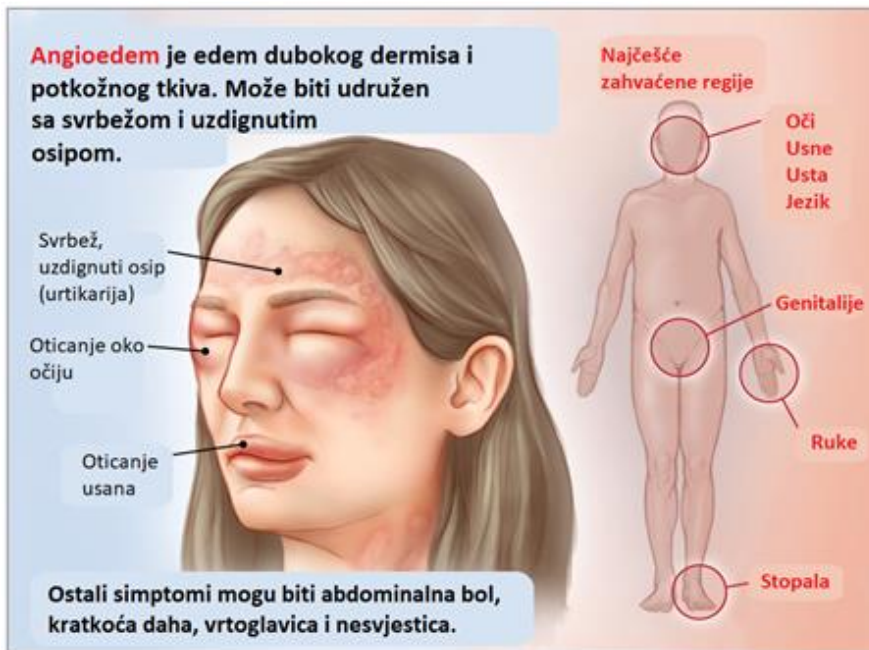
Simptomi urtikarije i /ili angoioedema (Slika 8 i 9) obično se pojavljuju unutar prvog sata od primijene lijeka iako su moguće i trenutne reakcije (unutar 15 min) i odgođene reakcije (unutar par sati). Jaki COX-1 inhibitori izazivaju reakciju u svih pacijenata s NIUA, a oko 25% pacijenata ima reakcije i na slabe COX-1 inhibitore u visokim dozama. Niske doze slabih COX-1 i uobičajene doze COX-2 inhibitora uglavnom se dobro podnose (Dona i sur., 2011).



Slika 8. Upotrebom lijekova inducirana urtikarija, preuzeto i prilagođeno s

<https://www.clinicaladvisor.com/>





Slika 9. Angioedem, preuzeto i prilagođeno s <https://jamanetwork.com/>

### ***Dijagnostika***

Postavljanje dijagnoze bazira se na ponavljanim kožnim reakcijama nakon primjene NSAID u pojedinaca koji inače nemaju nikakve kronične kožne bolesti preosjetljivosti. Ukoliko pacijenti reagiraju na barem dva različita kemijski nesrodna NSAID, može se postaviti dijagnoza NIUA i moguće je jasno razlikovanje od urtikarije/angioedema ili anafilaksije uzrokovane specifičnim NSAID (SNIUAA). Ipak, kako bi se to moglo tvrditi s dovoljnom sigurnošću, valjalo bi provesti i oralne provokacijske testove. Uz lijek na koji se sumnja treba isprobati i neki drugi jaki COX-1 inhibitor (npr. indometacin) kako bi se potvrdila ili isključila križna intolerancija. Primjenjuju se procedura kao i kod oralnih provokacijskih testova za NECD (poglavlje 4.2.3.). Kožni i in vitro testovi nemaju dijagnostičkog značaja (Blanca-Lopez i sur., 2013; Viola i sur., 2010).

### ***Tretiranje pacijenata s NIUA:***

Preporučeno je izbjegavanje NSAID na koje se javlja reakcija preosjetljivosti, kao i drugih NSAID koji su jaki COX-1 inhibitori, i to posebice izbjegavanje visokih doza. Ako je potrebna primjena analgoantipiretika, opcija bi bili COX-2 inhibitori ili slabi COX-1 inhibitori. Prije određivanja alternativnog lijeka valjalo bi provesti oralni provokacijski test za lijek koji se namjerava koristiti kao zamjena onome na koji se javlja reakcija (Kowalski i sur., 2013).

#### **4.2.4. Urtikarija/angioedem ili anafilaksija uzrokovana specifičnim NSAID (SNIUAA)**

Do oko 30% svih kožnih reakcija preosjetljivosti povezanih sa primjenom NSAID potaknute su primjenom jednog specifičnog NSAID i ne uključuju križnu intoleranciju. Lijekovi koji najčešće izazivaju ove reakcije koje spadaju u hipersenzitivnost tipa I su ibuprofen, diklofenak, piarazoloni, aspirin i paracetamol (Canto, 2009; Chaudhry, 2012; Himly i sur., 2003).

##### ***Patomehanizam***

Ove reakcije pravi su primjer alergije na lijekove, odnosno spadaju u hipersenzitivnost tipa I. Moguće je detektirati protutijela na lijek, odnosno njegove metabolite ili komplekse proteina i metabolita. Vezano uz sam metabolizam pretpostavlja se da acil glukuronidi koji nastaju reakcijama konjugacije ovih lijekova mogu stvarati imunogene adutke s plazmatskim proteinima albuminima, ali to još nije posve potvrđeno. Ove reakcije se razvijaju na jedan lijek ili više lijekova iz iste kemijske skupine (npr. reakcija na različite pirazolone, fenamate, koksibe...), nastaju protutijela na specifičan epitop (dio strukture) na lijeku koji predstavlja antigen. U manjeg broja pacijenata moguće je u serumu ili kožnim testovima detektirati specifičan IgE ili bazofile u perifernoj cirkulaciji (Himly i sur., 2003; Rutkowski i sur., 2012).

##### ***Klinička slika SNIUAA***

Već kroz par minuta do unutar jednog sata od oralne primijene specifičnog NSAID javljaju se simptomi urtikarije i lokaliziranog angioedema koji mogu preći u teži oblik laringealnog edema i anafilaksiju (Slika 10). Kod intravenske primijene, npr. injekcije metimazola potrebno je samo par sekundi da pacijent odreagira. Brzina odgovora i specifičnost čimbenici su koji razlikuju SNIUAA od NIUA. Pacijenti uglavnom dobro podnose većinu NSAID osim tog jednog specifičnog ili nekog kemijski srodnog. Ovi pacijenti nemaju povijest kronične urtikarije, ali moguće je da imaju alergije na hranu ili druge lijekove (Dona i sur., 2011; Kowalski i sur., 1999.).



Slika 10. Anafilaksija, preuzeto i prilagođeno s <https://en.wikipedia.org/wiki/Anaphylaxis>

### ***Dijagnostika***

Pacijentima s poviješću trenutnih reakcija na neki specifični NSAID koji u podlozi nemaju neku kožnu kroničnu bolest preosjetljivosti postavlja se dijagnoza SNIUAA i to sa dodatnom sigurnošću ukoliko je pacijent već uzimao druge kemijski nesrodne NSAID na koje nije reagirao. Kako bi se isključila križna intolerancija valja provesti oralni provokacijski test s kemijski nepovezanim jakim COX-1 inhibitorima (po mogućnosti s ASK) (Kowalski i sur., 2013).

Mogu se provesti i kožni testovi pomoću flastera za potvrdu specifičnosti budući da se radi o reakcijama hipersenzitivnosti tipa I posredovanih IgE protutijelima. To će se očitovati pojavom lokaliziranog crvenila unutar 15-60 min. Kožni test se pokazao uspješnim kod pacijenata s alergijom na pirazolone, iako osjetljivost samog testa nije baš optimalna i nije isključena mogućnost sistemskog odgovora (Himly i sur., 2003; Kowalski i sur., 1999).

Moguće je provesti test i s drugim NSAID osim pirazolona, ali u tom slučaju učinkovitost još nije dokazana na dovoljnom broju ispitanika (Rutkowski i sur., 2012).

Pozitivni rezultat testa postojan je kroz kratko vrijeme stoga ga je potrebno pažljivo promatrati i prepoznati, a najbolje ga je provesti što prije nakon epizode alergije jer je tada razina IgE visoka i uz malu stimulaciju brzo će doći do pojave crvenila na koži. U serumu se nastali IgE može odrediti, ali nije preporučljivo mjeriti njegove razine u svrhu postavljanja dijagnoze s obzirom na to da rezultat može jako varirati (Canto i sur., 2009; Kowalski i sur., 1999).

Ustanovljena je i pouzdanost testa aktivacije bazofila kada se sumnja na preosjetljivost na metamizol, ali se to ispitivanje ne preporuča za druge NSAID (Gomez i sur., 2009).

#### ***Tretiranje pacijenata sa SNIUAA***

Pacijenti uglavnom mogu sa sigurnošću uzimati sve NSAID, osim tog jednog specifičnog ili ostalih iz iste kemijske skupine. Ukoliko pacijent nije koristio druge NSAID te nije poznato radi li se o pravoj alergiji na taj određeni NSAID ili možda o NIUA i križnoj intoleranciji, preporuča se oralni provokacijski test s alternativnim lijekom kako bi se isključila ta mogućnost. Desenzitizacija primjenom NSAID na koji se javlja reakcija nije se pokazala uspješnom u potencijalnom liječenju NIUAA (Kowalski i sur., 2013; [www.dermnetnz.org](http://www.dermnetnz.org)).

#### **4.2.5. Odgođene reakcije preosjetljivosti uzrokovane specifičnim NSAID (SNIRD):**

Nije poznata učestalost reakcija preosjetljivosti na NSAID odgođenog tipa. Najčešće se te reakcije manifestiraju kao makulopapularni osip, FDE (fixed drug eruption), kontaktni dermatitis, i reakcije fotoosjetljivosti, a NSAID mogu biti i uzrokom tzv. teške kožne neželjene reakcije na lijek (SCAR-severe cutaneous adverse reaction) koja obuhvaća Steven-Jonsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu, akutnu generaliziranu egzematozne pustulozu, sindrom hipersenzitivnosti uzrokovan lijekovima i eozinofiliju uzrokovana lijekovima (Kowalski i sur., 2013).

#### ***Patomehanizam***

Odgođene reakcije preosjetljivosti uključuju aktivaciju za lijek-specifičnih CD4+ T-limfocita interakcijom TCR i MHCII s vezanim antigenom na dendritičnim stanicama. Reakcije su odgođene jer izlaganje dendritičkih stanica antigenima, njihova obrada i prezentacija zahtijeva određeno vrijeme. Aktivirani CD4+ limfociti počinju lučiti citokine, aktiviraju druge stanice imunskog sustava (makrofage) koji nastoje počistiti antigene pri čemu oštećuju i zdravo tkivo. Moguće je i sudjelovanje CD8+ citotoksičnih T-limfocita i uništavanje samih tkivnih stanica. T-stanični mehanizmi posreduju reakcijama odgođene urtikarije, makulopapularnim osipom uzrokovanim aceklofenakom i metamizolom, teškom kožnom neželjenom reakcijom na lijek (SCAR) uzrokovano ibuprofenom (Male i sur., 2013; Pichler, 2003; Rozieres i sur., 2009).

### ***Klinička slika SNIRD***

Reakcije na NSAID odgođenog tipa javljaju se unutar više od 24h nakon izlaganja lijeku, s raznim simptomima te ih je tako moguće jasno razlikovati od preostala 4 fenotipa preosjetljivosti na NSAID kod kojih se reakcija odvija u manje od 24h (Demoly i sur., 2004; Torres i sur., 2009).

Koža je najčešće zahvaćen organ kad su u pitanju odgođene reakcije preosjetljivosti i to uglavnom sa simptomima makulopapulranog osipa (Slika 11), fotoosjetljivosti, kontaktnog dermatitisa.



Slika 11. Makulopapularni osip, preuzeto i prilagođeno s <https://www.dermnetnz.org/>

Kontaktni dermatitis znači neposredni kontakt NSAID i kože preko formulacija s NSAID za topikalnu primjenu (kreme i gelovi) (Barbaud, 2009; Gebhardt i sur., 1995; Patel i Marfatia, 2008; Pirmohamed i sur., 2004).

Rijetko se javljaju teške kožne reakcije uzrokovane lijekom (Slika 12), ali ukoliko se jave veoma su teške i ozbiljne. Primjer su selektivni COX-2 inhibitori (valdekoksib, celekoksib), oksikami, paracetamol i diklofenak koji izazivaju Steven-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu (La Grenade i sur., 2005; Mockenhaupt i sur., 2003; Sidoroff i sur., 2007; Ward i sur., 2010).



Slika 12. Teška kožna neželjena reakcija na lijek (SCAR), preuzeto i prilagođeno s <https://www.dermnetnz.org/>

Druge organ-specifične reakcije uključuju pneumonitis (upalne promjene na plućima koje nisu uzrokovane mikroorganizmima) i rjeđe nefritis (upala bubrega u ovom slučaju uzrokovana imunološkom reakcijom) (Mihovilovic i sur., 2011).

Klinička slika se dakle može razlikovati ovisno o tome koji NSAID uzrokuje SNIRD. Metamizol, paracetamol i mefenaminska kiselina najčešće uzrokuju FDE (eng. fixed drug eruption) odnosno reakcije na lijek koje se manifestiraju kao jedna ili više ovalnih eritematoznih mrlja lokaliziranih na određenom području koje se svaki put iznova pojave na istom mjestu pri novoj primijeni jednog od tih lijekova. Ibuprofen i naproksen uzrokuju makulopapularni osip, a diklofenak i ketoprofen kontaktni dermatitis. (Barbaud, 2009; Mahboob i Haroon, 1998; Patel i Marfatia, 2008)

Topikalna i oralna primjena nekih NSAID, npr. ketoprofena može potaknuti i alergijski fototoksični dermatitis. Sindrom hipersenzitivnosti uzrokovane lijekom može potaknuti ibuprofen, a akutnu generaliziranu egzematoznu pustulozu ibuprofen, valdekoksisib, metamizol i paracetamol (Makela i Lammintausta, 2008; Yesudian i sur, 2004).

### ***Dijagnostika***

Dijagnostika se najčešće temelji na ponavljanim reakcijama na primjenu određenih NSAID u medikacijskoj povijesti. Kožni testovi u obliku flastera uglavnom su pouzdani u otkrivanju odgođenih kožnih reakcija preosjetljivosti tako da se mogu primijeniti i u identifikaciji SNIRD, pogotovo u slučaju kontaktnog dermatitisa i FDE (Barbaud, 2005; Barbaud i sur., 2001).

Ukoliko se sumnja na FDE, trebalo bi kožnim testom analizirati i same lezije koje nastaju kao posljedica reakcije (tzv. in loco patch test). Kod fotoalergijskih reakcija preporuča se i kožni test

uz primjenu izvora svjetlosti jer to oponaša prirodni put nastanka tih reakcija (svjetlost i zračenje mogu dovesti do nastanka metabolita koji uzrokuju neželjene kožne promjene i imunološke reakcije) (Holzle i sur., 2001; Kowalski i sur., 2013).

Intradermalni kožni test je osjetljiviji od testa preko flastera posebice kad je u pitanju reakcija na metamizol, ali kožni testovi u formi flastera uglavnom su specifičniji (Barbaud i sur., 2001; Macias i sur., 2007).

Nema standardiziranog protokola za provođenje oralnog provokacijskog testa kod zakašnjele reakcije preosjetljivosti, ali moguće ga je provesti s lijekom na koji se sumnja da izaziva makulopapularni osip, urtikariju i/ili FDE i s alternativnim lijekom. Provokacijski test je kontraindiciran kod teških kožnih neželjenih reakcija na lijek (SCAR) i organ specifičnih reakcija (nefritis i pneumonitis) (Aberer i sur., 2003).

### **4.3. Slučaj preosjetljivosti na NSAID iz ljekarničke prakse**

#### **4.3.1. Opis slučaja**

Žena (63) javlja se u ljekarnu i traži savjet kako ublažiti simptome urtikarije koja traje već tjedan dana. Žali se na svrbež i crvenilo cijelog tijela i lica, koji se javio kao reakcija nedugo nakon uzimanja veće doze ibuprofena (pojedinačna doza od 600 mg) zbog jakih reumatskih bolova. Ovo je drugi put da joj se javlja reakcija na NSAID, prethodno se javila na veće doze diklofenaka i trajala je gotovo 2 tjedna do potpunog povlačenja simptoma. U anamnezi nema kroničnu urtikariju, niti alergije i astmu. Paralelno joj se javila i upala pluća. Liječnik ju je uputio specijalistu, propisana joj je peroralna terapija amoksicilinom i klavulanskom kiselinom za upalu pluća te joj je u bolnici primijenjen i.v. klorpiramin za ublažavanje simptoma urtikarije. Kortikosteroide uz objašnjenje liječnika nije dobila zbog aktivne upale pluća. Propisano joj je uzimanje bilastina 1x dnevno i topikalna primjena antihistaminika. S obzirom na to da joj se stanje nije značajno poboljšalo, traži savjet o primjeni bilastina i postojanju neke učinkovitije opcije. Osim svega navedenog, ima i rosaceu koja se na licu pogoršava zbog svrbeža i stoga je zanima ima li neki prikladniji preparat za lice koja može ublažiti svrbež pošto joj nanošenje masti stvara neugodan osjećaj maske na licu.

### **4.3.2. Analiza stanja pacijentice**

S obzirom na to da se zabilježena preosjetljivost na NSAID manifestira kao urtikarija, a pacijentica nema anamnezu astme ni kronične urtikarije, možemo isključiti mogućnost NERD i NECD. Pošto se radi o križnoj reakciji na dva NSAID iz različitih kemijskih skupina (ibuprofen- derivat propionske kiseline i diklofenak- derivat feniloctene kiseline; Tablica 1), te se reakcija razvila nedugo nakon uzimanja NSAID (unutar par sati), možemo isključiti i mogućnost SNIUAA i SNIRD. Najvjerojatnije se dakle radi o NSAID induciranoj urtikariji/angioedemu (NIUA), a za potpunu potvrdu valjalo bi provesti oralni provokacijski test nakon što se kliničko stanje popravi. U tretiranju urtikarije valja uzeti u obzir činjenicu da pacijentica istovremeno boluje i od upale pluća koja ima prioritet u liječenju, te sa sigurnošću potvrditi da se radi baš o bakterijskoj upali pluća (mikrobiološka analiza), a ne o pneumonitisu koji može biti manifestacija odgođene preosjetljivosti na NSAID (SNIRD) (Poglavlje ovog rada 4.2.).

### **4.3.3. Analiza terapije i savjeti**

Pacijentici se savjetuje izbjegavanje primjene NSAID dok se klinička slika ne popravi, odnosno u slučaju vrućice uzrokovane pneumonijom savjetovati primjenu paracetamola koji ima središnji učinak, a slabi periferni protuupalni učinak (slab inhibitor COX-1 i COX-2) i malo je vjerojatno da će pogoršati urtikariju (Katzung i sur., 2011; Kowalski i sur., 2013).

Antihistaminici su lijekovi izbora u liječenju simptoma akutne urtikarije koji će smanjiti svrbež i crvenilo uzrokovano otpuštenim histaminom, ali neće riješiti uzrok urtikarije. Njihova učinkovitost je podjednaka, te je odgovor na pojedine antihistaminike individualan. Zbog boljeg profila podnošljivosti (manje neželjenih učinaka vezanih uz CNS) u svakodnevnoj primjeni pogodniji su oralni oblici antihistaminika druge generacije (loratadin, desloratadin, feksofenadin) ili nove generacije (rupatadin, bilastin) te primjena lokalnih antihistaminika (klorpiramin, dimetinden) za olakšanje svrbeža. U slučaju urtikarije, djelovanje antihistaminika je odgođeno, te treba dosta strpljenja da se osjeti olakšanje. Doziranje antihistaminika uglavnom je 1x1 tableta dnevno, ali kod jačih akutnih reakcija ili veće tjelesne mase pojedinca, prema preporuci liječnika, moguće je započeti terapiju s jednom tabletom ujutro i jednom navečer. Nakon smirivanja simptoma smanjuje se na 1x1 dnevno (Godse, 2014; <http://www.halmed.hr/>).



Što se tiče primjene topikalnih antihistaminika prve generacije, ne preporuča se duže izlaganje suncu za vrijeme njihove primjene niti primjena na velikim površinama kože zbog mogućnosti apsorpcije putem kože i djelovanja na središnji živčani sustav. Tri su preparata najčešća u primjeni, jedan u obliku masti (klorpiramin), a druga dva u obliku gela (dimetinden). Mast je bolji oblik za primjenu na površinama s kojih se lijek može lako ukloniti (u kontaktu s odjećom) i za primjenu na suhoj i blago oštećenoj koži uslijed grebanja. Gel je pogodniji za primjenu na masnoj koži, licu i dijelovima kože s kojih je mala vjerojatnost da će se ukloniti. U obje formulacije djelovanje je brzo (već unutar par minuta) i blago anestetsko. Lokalni antihistaminici mogu biti od koristi za ublažavanje simptoma dok ne počnu djelovati oralni antihistaminici, ali najčešće nisu dovoljno učinkoviti za izražene simptome i veliku zahvaćenu površinu tijela. Pacijentici iz ovog slučaja je bolje preporučiti druge zaštitne kreme i tretiranje kože lica u skladu s prisutnom rosaceom, te primjenjivati oralne antihistaminike dok ne ostvare učinak (<http://www.halmed.hr/>; <https://topdifferences.com/>).

Smirivanje simptoma i djelovanje antihistaminika može ubrzati dodatak oralnih kortikosteroida (prednizona npr.), ali s obzirom na upalu pluća liječnici su odlučili izbjeći njihovu upotrebu. To se čini logično budući da kortikosteroidi smanjuju aktivnost imunskog sustava u stanju upale, međutim razne studije ukazuju na brži oporavak i kraće vrijeme hospitalizacije pacijenata s pneumonijom pri istovremenoj terapiji antibioticima i prednizonom.

Glavni uzrok preosjetljivosti na NSAID kod ove pacijentice vjerojatno je posljedica povećane razine leukotriena ili veće osjetljivosti na njihov učinak zbog većeg broja receptora na površini stanica. Kao što je opisano u prethodnim poglavljima, leukotrieni dalje djeluju na druge stanice poput eozinofila koji se degranuliraju i posljedično dolazi do aktivacije mastocita čijom degranulacijom se oslobađa histamin (Dekking, 1961; Godse, 2014; Wilson, 2015)

Upotreba antagonista leukotrienskih receptora poput montelukasta opravdana je u kontekstu prevencije, jer kad je već došlo do pojave simptoma preosjetljivost, leukotrieni su ispoljili svoj učinak na T-stanice, dendritičke stanice, epitelne stanice, eozinofile i posredno mastocite. (Poglavlje 1.3)

#### 4.3.4. Nefarmakološke mjere, njega i preporuke pacijentici

Za olakšavanje simptoma pacijenata s urtikarijom preporuča se kupanje u hladnoj vodi i izbjegavanje tople vode jer će ona povećati prokrvljenost kože, svrbež i dodatno ju isušiti. Treba nastojati smanjiti češanje i nositi široku pamučnu odjeću. Prilikom tuširanja mogu dobro doći dermatokozmetički preparati obogaćeni lipidima (koji se koriste i kod atopijskog dermatitisa) kako bi se obnovio lipidni sloj oštećen češanjem. Za tretiranje rosacee također postoje odgovarajuće njegujuće kreme protiv crvenila. Nakon kupanja, preporuča se nanošenje neutralnih zaštitnih krema (<http://www.msđ-prirucnici.placebo.hr/msđ-prirucnik>).

Pacijentici treba savjetovati izbjegavanje primjene većih doza NSAID i nastojanje pronalaženja alternativnog lijeka za liječenje jakih reumatskih bolova. Mogu se provesti provokacijski testovi kako bi se potvrdio tip preosjetljivosti i ustanovilo koje lijekove svakako treba izbjegavati. Opcija u terapiji boli i vrućice kod NIUA bili bi slabi COX-1 inhibitori i selektivni COX-2 inhibitori. Paracetamol koji ima slabi periferni protuupalni učinak vrlo vjerojatno neće biti dovoljan u liječenju reumatske boli, a kod dugotrajne primjene COX-2 inhibitora javlja se značajan kardiovaskularni rizik. Desenzitizacija s ASK je također opcija kod pacijenata s NIUA (i onih sa NERD), ali je dugoročna učinkovitost toga postupka upitna. U konzultaciji s liječnikom i farmaceutom treba pokušati naći najbolju opciju za terapiju boli ove pacijentice, uključiti i fizikalnu terapiju, prilagoditi kretanje te pronaći dodatna rješenja za tretiranje reume (Kowalski i sur., 2013; Weberschock, 2007).

## 5. ZAKLJUČAK

S obzirom na kompleksnost patomehanizama koji stoje iza preosjetljivosti na NSAID, za očekivati je otežano interpretiranje i tretiranje slučajeva preosjetljivosti. Ipak, posljednjih desetljeća vidi se značajan napredak i sve bolje razumijevanje ovog tipa neželjenih reakcija na lijekove. Prepoznati su glavni tipovi preosjetljivosti i postavljeni temelji dijagnostičkih protokola.

Potrebno je nastaviti unaprjeđivati načine i metode, utemeljene na još boljem razumijevanju molekularnih mehanizama u pozadini, kako bi se ove reakcije mogle prevenirati, na vrijeme točno dijagnosticirati i jednom kada do njih dođe, što uspješnije liječiti i sanirati.

Valjalo bi se u budućim istraživanjima usmjeriti i na identifikaciju gena koji sudjeluju u kompleksnim patofiziološkim mehanizmima reakcija preosjetljivosti na NSAID, utvrditi prevalenciju pojedinog tipa preosjetljivosti u različitim populacijama, procijeniti prediktivne vrijednosti provokacijskih testova, validirati i evaluirati dijagnostičke metode i pristupe, napraviti odgovarajuće sigurnosne procjene alternativnih lijekova, te validirati i unaprijediti protokole desenzitizacije.

U svemu tome vrlo je važna i dobra edukacija liječnika i farmaceuta po pitanju ove problematike, njihova međusobna komunikacija, kao i komunikacija s pacijentom.

Pravilnim pristupom neželjene reakcije mogu se izbjeći.

## 6. LITERATURA

Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, Brockow K, Pichler WJ, Demoly P. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy*, 2003, 58, 854– 863.

Asero R. Cetirizine premedication prevents acute urticaria induced by weak COX- 1 inhibitors in multiple NSAID reactors. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*, 2010, 42, 174– 177.

Asero R. Oral aspirin challenges in patients with a history of intolerance to single non- steroidal anti- inflammatory drugs. *Clin Exp Allergy*, 2005, 35, 713– 716.

Asero R. Risk factors for acetaminophen and nimesulide intolerance in patients with NSAID- induced skin disorders. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 1999, 82, 554– 558.

Awad OG, Lee JH, Fasano MB, Graham SM. Sinonasal outcomes after endoscopic sinus surgery in asthmatic patients with nasal polyps: a difference between aspirin- tolerant and aspirin- induced asthma? *Laryngoscope*, 2008, 118, 1282– 1286.

Barbaud A. Contact dermatitis due to topical drugs. *G Ital Dermatol Venereol*, 2009, 144, 527– 536.

Barbaud A. Drug patch testing in systemic cutaneous drug allergy. *Toxicology*, 2005, 209, 209– 216.

Barbaud A, Goncalo M, Bruynzeel D, Bircher A. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis*, 2001, 45, 321– 328.

Berges- Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. Long- term treatment with aspirin desensitization in asthmatic patients with aspirin- exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol*, 2003, 111, 180– 186.

Bertagnolli MM. The potential of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for colorectal cancer prevention. *J Surg Oncol*, 2003, 84, 113–119.

Blanca-Lopez N, Perez-Alzate D, Canto G, Blanca M. Practical approach to the treatment of NSAID hypersensitivity. *Expert Rev Clin Immunol*, 2017, 13, 1017–1027.

Blanca- Lopez N, J Torres M, Dona I, Campo P, Rondon C, Seoane Reula ME, Salas M, Canto G, Blanca M. Value of the clinical history in the diagnosis of urticaria/angioedema induced by NSAIDs with cross- intolerance. *Clin Exp Allergy*, 2013, 43, 85– 91.

Boelsterli UA, Ramirez-Alcantara V. NSAID acyl glucuronides and enteropathy. *Curr Drug Metab*, 2011, 12, 245–52.

Borzova E, Grattan CEH. Urticaria, angioedema, and anaphylaxis. *Clin Immunol*, 2013, 506–521.

Brune K, Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs, *J Pain Res*, 2015, 8, 105.

Caimmi S, Caimmi D, Bousquet PJ, Demoly P. How can we better classify NSAID hypersensitivity reactions? – validation from a large database. *Int Arch Allergy Immunol*, 2012, 159, 306– 312.

Chaudhry T, Hissaria P, Wiese M, Heddle R, Kette F, Smith WB. Oral drug challenges in non-steroidal anti- inflammatory drug- induced urticaria, angioedema and anaphylaxis. *Intern Med J*, 2012, 42, 665– 671.

Canto MG, Andreu I, Fernandez J, Blanca M. Selective immediate hypersensitivity reactions to NSAIDs. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2009, 9, 293– 297.

Dahlen SE, Malmstrom K, Nizankowska E, Dahlen B, Kuna P, Kowalski M, Lumry WR, Picado C, Stevenson DD, Bousquet J, Pauwels R, Holgate ST, Shahane A, Zhang J, Reiss TF, Szczeklik A. Improvement of aspirin- intolerant asthma by montelukast, a leukotriene antagonist: a randomized, double- blind, placebo- controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 165, 9– 14.

Dekking HM. Combined Use of Antibiotics and Corticosteroids. *Ophthalmologica*, 1961, 141, 457–460.

Demoly P, Hillaire- Buys D. Classification and epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2004, 24, 345– 356.

Doeglas HM. Reactions to aspirin and food additives in patients with chronic urticaria, including the physical urticarias. *Br J Dermatol*, 1975, 93, 135– 144.

Doña I, Blanca- Lopez N, Cornejo- Garcia JA, Torres MJ, Laguna JJ, Fernandez J, Fernández J, Rosado A, Rondón C, Campo P, Agúndez JA, Blanca M, Canto G . Characteristics of subjects experiencing hypersensitivity to non- steroidal anti- inflammatory drugs: patterns of response. *Clin Exp Allergy*, 2011, 41, 86– 95.

Doña I, Blanca- Lopez N, Jagemann LR, Torres MJ, Rondon C, Campo P, Gómez AI, Fernández J, Laguna JJ, Rosado A, Blanca M, Canto G. Response to a selective COX- 2 inhibitor in patients with urticaria/angioedema induced by nonsteroidal anti- inflammatory drugs. *Allergy*, 2011, 66, 1428– 1433.

Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*, 2000, 356, 1255–1259.

FDA Drug Safety Communication: FDA strengthens warning that non-aspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) can cause heart attacks or strokes. Dostupno na: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-strengthens-warning-non-aspirin-nonsteroidal-anti-inflammatory>, pristupljeno 31. 5. 2019.

Gebhardt M, Wollina U. Cutaneous side- effects of nonsteroidal anti- inflammatory drugs (NSAID). *Z Rheumatol*, 1995, 54, 405– 412.

Giavina- Bianchi P, Dente M, Giavina- Bianchi M, Mota AA, Kalil J. Codeine challenge in chronic urticaria patients. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2007, 35, 280.

Godse K, Bagadia A, Patil S, Nadkarni N, Gautam M. „Busting“ urticaria with a „burst“ of steroids. *Indian J Dermatol*, 2014, 59, 618–9.

Goksel O, Aydin O, Misirligil Z, Demirel YS, Bavbek S. Safety of meloxicam in patients with aspirin/non-steroidal anti-inflammatory drug-induced urticaria and angioedema. *J Dermatol*, 2010, 37, 973–979.

Gomez E, Blanca-Lopez N, Torres MJ, Requena G, Rondon C, Canto G, Blanca M, Mayorga C. Immunoglobulin E-mediated immediate allergic reactions to dipyron: value of basophil activation test in the identification of patients. *Clin Exp Allergy*, 2009, 39, 1217–1224.

Grazio S., Celekoksib- prvi selektivni inhibitor COX-2 u kliničkoj praksi. *Medicus*, 2015, 173-182

Gyllfors P, Bochenek G, Overholt J, Drupka D, Kumlin M, Sheller J, Nizankowska E, Isakson PC, Mejza F, Lefkowitz JB, Dahlén SE, Szczeklik A, Murray JJ, Dahlén B. Biochemical and clinical evidence that aspirin-intolerant asthmatic subjects tolerate the cyclooxygenase 2-selective analgesic drug celecoxib. *J Allergy Clin Immunol*, 2003, 111, 1116–1121.

HALMED Baza lijekova. Dostupno na: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/>, pristupljeno: 15.8.2019.

Himly M, Jahn-Schmid B, Pitterschatzsch K, Bohle B, Grubmayr K, Ferreira F, Ebner H, Ebner C. IgE-mediated immediate-type hypersensitivity to the pyrazolone drug propyphenazone. *J Allergy Clin Immunol*, 2003, 111, 882–888.

Holgate, ER Simons, RF Lemanske, editors. *Middleton's Allergy*, 7th edn. Mosby: Elsevier, 2009, 1227–1243.

Hölzle E, Neumann N, Hausen B, Przybilla B, Schauder S, Hönigsmann H, Bircher A, Plewig G. Photopatch testing: The 5-year experience of the German, Austrian, and Swiss Photopatch Test Group. *J Am Acad Dermatol*, 1991, 25, 59–68.

Jenkins C, Costello J, Hodge L. Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice. *BMJ*, 2004, 328, 434.

Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Temeljna i klinička farmakologija. Zagreb, Medicinska naklada, 2011, str. 313-318, str. 621-624, str. 635

Kim JE, Kountakis SE. The prevalence of Samter's triad in patients undergoing functional endoscopic sinus surgery. *Ear Nose Throat J*, 2007, 86, 396– 399.

Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, Blanca M, Blanca-Lopez N, Bochenek G, Brockow K, Campo P, Celik G, Cernadas J, Cortellini G, Gomes E, Nizankowska-Mogilnicka E, Romano A, Szczeklik A, Testi S, Torres MJ, Wöhrl S, Makowska J. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy*, 2013, 68, 1219–1232.

Kowalski ML, Bienkiewicz B, Woszczek G, Iwaszkiewicz J, Poniatowska M. Diagnosis of pyrazolone drug sensitivity: clinical history versus skin testing and in vitro testing. *Allergy Asthma Proc*, 1999, 20, 347– 352.

Kozel MM, Bossuyt PM, Mekkes JR, Bos JD. Laboratory tests and identified diagnoses in patients with physical and chronic urticaria and angioedema: a systematic review. *J Am Acad Dermatol*, 2003, 48, 409– 416.

La Grenade L, Lee L, Weaver J, Bonnel R, Karwoski C, Governale L, Brinker A. Comparison of Reporting of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Association with Selective COX-2 Inhibitors. *Drug Saf*, 2005, 28, 917–924.

Macias E, Ruiz A, Moreno E, Laffond E, Davila I, Lorente F. Usefulness of intradermal test and patch test in the diagnosis of nonimmediate reactions to metamizol. *Allergy*, 2007, 62, 1462– 1464.

Macy E, Bernstein JA, Castells MC, Gawchik SM, Lee TH, Settipane RA, Simon RA, Wald J, Woessner KM, Aspirin Desensitization Joint Task Force. Aspirin challenge and desensitization for aspirin-exacerbated respiratory disease: a practice paper. *Ann Allergy, Asthma Immunol*, 2007, 98, 172–174.

Mahboob A, Haroon TS. Drugs causing fixed eruptions: a study of 450 cases. *Int J Dermatol*, 1998, 37, 833– 838



Makela L, Lammintausta K. Etoricoxib- induced acute generalized exanthematous pustulosis. *Acta Derm Venereol*, 2008, 88, 200- 201.

Male D, Brostoff J, Roth D, Roitt I. Immunology, 8th Edition Elsevier Saunders, 2013, str. 3-17, str. 89, str. 307- 323

Mary E. Wilson M. Adding Prednisone to Pneumonia Therapy: Sufficient Evidence? *NEJM J Watch*, 2015, 2015.

Mastalerz L, Nizankowska E, Sanak M, Mejza F, Pierzchalska M, Bazan-Socha S, Bestynska-Krypel A, Cmiel A, Szczeklik A. Clinical and genetic features underlying the response of patients with bronchial asthma to treatment with a leukotriene receptor antagonist. *Eur J Clin Invest*, 2002, 32, 949–955.

Mastalerz L, Setkowicz M, Sanak M, Szczeklik A. Hypersensitivity to aspirin: common eicosanoid alterations in urticaria and asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2004, 113, 771– 775

Mayo Clinic - Nasal polyps - Symptoms and causes. Dostupno na: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/nasal-polyps/symptoms-causes/syc-20351888>, pristupljeno 22. 7. 2019.

Medscape - Balancing Gastro-Protective Effects With Cardiovascular Risk. Dostupno na: [https://www.medscape.org/viewarticle/561822\\_1](https://www.medscape.org/viewarticle/561822_1), pristupljeno 31. 8. 2019.

Mihovilovic K, Ljubanovic D, Knotek M. Safe administration of celecoxib to a patient with repeated episodes of nephrotic syndrome induced by NSAIDs. *Clin Drug Investig*, 2011, 31, 351– 355

Milewski M, Mastalerz L, Nizankowska E, Szczeklik A. Nasal provocation test with lysine-aspirin for diagnosis of aspirin- sensitive asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 1998, 101, 581– 586.

Mockenhaupt M, Kelly JP, Kaufman D, Stern RS. The risk of Stevens- Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs: a multinational perspective. *J Rheumatol*, 2003, 30, 2234– 2240.

MSD priručnik dijagnostike i terapije. Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik>, pristupljeno 15. 8. 2019.

National jewish : Diagnosis and Treatment - Medication/Drug Allergies. Dostupno na: <https://www.nationaljewish.org/conditions/medication-drug-allergy/diagnosis-treatment>, pristupljeno 2. 6. 2019.

Nizankowska- Mogilnicka E, Bochenek G, Mastalerz L, Swierczynska M, Picado C, Scadding G, Kowalski ML, Setkowicz M, Ring J, Brockow K, Bachert G, Wohrl S, Dahlen B, Szczeklik A. EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. *Allergy*, 2007, 62, 1111– 1118.

Patel MR, Marfatia YS. Clinical study of cutaneous drug eruptions in 200 patients. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2008, 74, 430.

Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med*, 2003, 139, 683– 693.

Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, Farrar K, Park BK, Breckenridge AM. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ*, 2004, 329, 15–19.

Rainsford KD. Anti-inflammatory drugs in the 21st century. *Subcell Biochem*, 2007, 42, 3–27.

Rådmark O, Samuelsson B. 5-Lipoxygenase: mechanisms of regulation. *J Lipid Res*, 2009, 50 Suppl, S40-5.

Riedl MA, Casillas AM. Adverse drug reactions: types and treatment options. *Am Fam Physician*, 2003, 68, 1781–90.

Rozieres A, Vocanson M, Said BB, Nosbaum A, Nicolas JF. Role of T cells in nonimmediate allergic drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2009, 9, 305– 310.

Rubio M, Bousquet PJ, Gomes E, Romano A, Demoly P. Results of drug hypersensitivity evaluations in a large group of children and adults. *Clin Exp Allergy*, 2012, 42, 123– 130.

Rutkowski K, Nasser SM, Ewan PW. Paracetamol hypersensitivity: clinical features, mechanism and role of specific IgE. *Int Arch Allergy Immunol*, 2012, 159, 60– 64.

Samter M, Beers RF Jr. Intolerance to aspirin. Clinical studies and consideration of its pathogenesis. *Ann Intern Med*, 1968, 68, 975– 983.

Sánchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A. Cofactors and comorbidities in patients with aspirin/NSAID hypersensitivity. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2017, 45, 573–578.

Schubert B, Grosse Perdekamp MT, Pfeuffer P, Raith P, Brocker EB, Trautmann A. Nonsteroidal anti- inflammatory drug hypersensitivity: fable or reality? *Eur J Dermatol*, 2005, 15, 164– 7.

Sidoroff A, Dunant A, Viboud C, Halevy S, Bavinck JNB, Naldi L, Mockenhaupt M, Fagot J-P, Roujeau J-C. Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)—results of a multinational case–control study (EuroSCAR). *Br J Dermatol*, 2007, 157, 989–996.

Stevenson DD, Pleskow WW, Simon RA, Mathison DA, Lumry WR, Schatz M, Zeiger R. Aspirin- sensitive rhinosinusitis asthma: a double- blind crossover study of treatment with aspirin. *J Allergy Clin Immunol*, 1984, 73, 500– 507.

Stevenson DD, Sanchez- Borges M, Szczeklik A. Classification of allergic and pseudoallergic reactions to drugs that inhibit cyclooxygenase enzymes. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2001, 87, 177– 180.

Stevenson DD, Szczeklik A. Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2006, 118, 773– 786.

Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czerniawska- Mysik G. Relationship of inhibition of prostaglandin biosynthesis by analgesics to asthma attacks in aspirin- sensitive patients. *Br Med J*, 1975, 1, 67– 69.

Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin- induced asthma. AIANE Investigators. European Network on Aspirin- Induced Asthma. *Eur Respir J*, 2000, 16, 432–436.

Szczeklik A, Sanak M. The broken balance in aspirin hypersensitivity. *Eur J Pharmacol*, 2006, 533, 145– 155.

Szczeklik A, Nizankowska–Mogilnicka E, Sanak M. Hypersensitivity to aspirin and other NSAIDs. *Allergy and Allergic Diseases*, Oxford, UK: Wiley-Blackwell, 2008, str. 1966– 1979.

Top differences. Dostupno na: <https://topdifferences.com/>, pristupljeno 15. 8. 2019.

Torres MJ, Mayorga C, Blanca M. Nonimmediate allergic reactions induced by drugs: pathogenesis and diagnostic tests. *J Invest Allergol Clin Immunol*, 2009, 19, 80– 90.

Vane J, Botting R. Inflammation and the mechanism of action of anti-inflammatory drugs. *FASEB J*, 1987, 1, 89–96.

Viola M, Rumi G, Valluzzi RL, Gaeta F, Caruso C, Romano A. Assessing potential determinants of positive provocation tests in subjects with NSAID hypersensitivity. *Clin Exp Allergy*, 2010, 41, 96– 103.

Wallace JL. Mechanisms, prevention and clinical implications of nonsteroidal anti-inflammatory drug-enteropathy. *World J Gastroenterol*, 2013, 19, 1861–76.

Waller DG. Allergy, pseudo-allergy and non-allergy. *Br J Clin Pharmacol*, 2011, 71, 637–8.

Ward KE, Archambault R, Mersfelder TL. Severe adverse skin reactions to nonsteroidal antiinflammatory drugs: a review of the literature. *Am J Health Syst Pharm*, 2010, 67, 206– 213.

Weberschock TB, Müller S-M, Boehncke S, Boehncke W-H. Tolerance to coxibs in patients with intolerance to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): a systematic structured review of the literature. *Arch Dermatol Res*, 2007, 299, 169–75

Williams AN, Woessner KM. The clinical effectiveness of aspirin desensitization in chronic rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2008, 8, 245– 252.

Wos M, Sanak M, Soja J, Olechnowicz H, Busse WW, Szczeklik A. The presence of rhinovirus in lower airways of patients with bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 177, 1082– 1089.

Yesudian PD, Penny M, Azurdia RM, King CM. Ibuprofen- induced acute generalized exanthematous pustulosis. *Int J Dermatol*, 2004, 43, 208– 210.

Yoshimine F, Hasegawa T, Suzuki E, Terada M, Koya T, Kondoh A, Arakawa M, Yoshizawa H, Gejyo F. Contribution of aspirin- intolerant asthma to near fatal asthma based on a questionnaire survey in Niigata Prefecture, Japan. *Respirology*, 2005, 10, 477– 484.

Zaccara G, Franciotta D, Perucca E. Idiosyncratic Adverse Reactions to Antiepileptic Drugs. *Epilepsia*, 2007, 48, 1223–1244.

Zembowicz A, Mastalerz L, Setkowicz M, Radziszewski W, Szczeklik A. Safety of cyclooxygenase 2 inhibitors and increased leukotriene synthesis in chronic idiopathic urticaria with sensitivity to nonsteroidal anti- inflammatory drugs. *Arch Dermatol*, 2003, 139, 1577– 1582

Zhang B, Li Q, Shi C, Zhang X. Drug-Induced Pseudoallergy: A Review of the Causes and Mechanisms. *Pharmacology*, 2018, 101, 104–110.

## 7. SAŽETAK

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID) jedni su od najčešće primjenjivanih lijekova za liječenje boli i upale, te za sniženje povišene tjelesne temperature. Zbog svog mehanizma djelovanja, neselektivne inhibicije enzima ciklooksigenaze (COX-1 i COX-2), te predispozicije pojedinca, mogu biti uzrokom reakcija preosjetljivosti. NSAID mogu uzrokovati nepredvidljive reakcije preosjetljivosti neovisne o dozi (tip B neželjenih reakcija na lijekove). Unutar toga, razlikuju se neimunološke i imunološke reakcije, od kojih su prve povezane s predispozicijom pojedinca da razvije preosjetljivost i temeljene su na mehanizmu djelovanja, posebici inhibiciji COX-1. Inhibicijom COX-1 u sluznici dišnog sustava i koži prekursori prostaglandina usmjeravaju se na leukotrienski put, pri čemu nastaju povećane razine cisteinil leukotriena koji djeluju bronhokonstriktorski, uzrokuju stvaranje sluzi, edema i crvenila. U sinergiji mehanizma djelovanja lijekova i navedene predispozicije dolazi do razvoja preosjetljivosti na NSAID. Imunološke reakcije preosjetljivosti na NSAID prave su preosjetljivosti koje se najčešće razvijaju na jedan lijek ili više lijekova iz iste kemijske skupine. Radi se o hipersenzitivnosti tipa I, odnosno alergiji na lijek/lijekove (zajednički dio strukture je antigen), te hipersenzitivnosti tipa IV koja predstavlja odgođeni tip preosjetljivosti posredovan stanicama. Dijagnostika preosjetljivosti, ovisno o tipu reakcije, može se provesti praćenjem ponavljanih reakcija na ove lijekove, oralnim provokacijskim testovima, in vitro testiranjem, kožnim testovima i određivanjem za lijek-specifičnih IgE u serumu. Dijagnostičke postupke, kao i postupke desenzitizacije s ciljem izlječenja, potrebno je validirati i unaprijediti kako bi se ove reakcije jednom kada do njih dođe mogle što uspješnije liječiti i sanirati.

## 7. SUMMARY

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are one of the most commonly used medicines for treating pain, inflammation, and lowering fever. Due to their mechanism of action, non-selective inhibition of cyclooxygenase enzymes (COX-1 and COX-2), and individual's predisposition, they may be the cause of hypersensitivity reactions. NSAIDs can cause unpredictable dose-independent hypersensitivity reactions (type B adverse drug reactions). Within this, we distinguish non-immunological and immunological reactions, the first of which are related to the predisposition of the individual to develop hypersensitivity and are based on the mechanism of action, in particular the inhibition of COX-1. By inhibiting COX-1 in the mucous membrane of the respiratory system and skin, the prostaglandin precursors are directed to the leukotriene pathway, producing increased levels of cysteinyl leukotrienes, which act as bronchoconstrictors, causing mucus production, edema and redness. The synergy of drug mechanism and these predispositions results in hypersensitivity to NSAIDs. Immunological hypersensitivity reactions to NSAIDs are type of true hypersensitivity that most often develops to one drug or more drugs from the same chemical group. These are type I hypersensitivity, i.e. drug / drugs allergy (a common part of the structure is antigen), and type IV hypersensitivity, which is a delayed type of cell-mediated hypersensitivity. Hypersensitivity diagnostics, depending on the type of reaction, can be performed by monitoring repeated reactions to these drugs, use of oral provocation tests, in vitro testing, skin tests, and determination of serum-specific IgE. Diagnostic and desensitization procedures need to be validated and improved so that these reactions could be successfully treated and cured once they occur.

# Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Studij: Farmacija  
Zavod za Farmakologiju  
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

## Preosjetljivost na nesteroidne protuupalne lijekove

Lucija Majetić

### SAŽETAK

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID) jedni su od najčešće primjenjivanih lijekova za liječenje boli i upale, te za sniženje povišene tjelesne temperature. Zbog svog mehanizma djelovanja, neselektivne inhibicije enzima ciklooksigenaze (COX-1 i COX-2), te predispozicije pojedinca, mogu biti uzrokom reakcija preosjetljivosti. NSAID mogu uzrokovati nepredvidljive reakcije preosjetljivosti neovisne o dozi (tip B neželjenih reakcija na lijekove). Unutar toga, razlikuju se neimunoške i imunološke reakcije, od kojih su prve povezane s predispozicijom pojedinca da razvije preosjetljivost i temeljene su na mehanizmu djelovanja, posebici inhibiciji COX-1. Inhibicijom COX-1 u sluznici dišnog sustava i koži prekursori prostaglandina usmjeravaju se na leukotrienski put, pri čemu nastaju povećane razine cisteinil leukotriena koji djeluju bronhokonstriktorski, uzrokuju stvaranje sluzi, edema i crvenila. U sinergiji mehanizma djelovanja lijekova i navedene predispozicije dolazi do razvoja preosjetljivosti na NSAID. Imunološke reakcije preosjetljivosti na NSAID prave su preosjetljivosti koje se najčešće razvijaju na jedan lijek ili više lijekova iz iste kemijske skupine. Radi se o hipersenzitivnosti tipa I odnosno alergiji na lijek/lijekove (zajednički dio strukture je antigen), te hipersenzitivnosti tipa IV koja predstavlja odgođeni tip preosjetljivosti posredovan stanicama. Dijagnostika preosjetljivosti, ovisno o tipu reakcije, može se provesti praćenjem ponavljanih reakcija na ove lijekove, oralnim provokacijskim testovima, in vitro testiranjem, kožnim testovima i određivanjem za lijek-specifičnih IgE u serumu. Dijagnostičke postupke, kao i postupke desenzitizacije s ciljem izlječenja, potrebno je validirati i unaprijediti kako bi se ove reakcije jednom kada do njih dođe mogle što uspješnije liječiti i sanirati.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 51 stranica, 12 grafičkih prikaza, 3 tablice i 105 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: nsaid, ciklooksigenaza, leukotrieni, neželjene reakcije na lijekova, preosjetljivost, astma, nazalni polipi, urtikarija, angioedem, teške kožne neželjene reakcije

Mentor: **Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*  
**Dr. sc. Marijana Zovko Končić**, *redovni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*  
**Dr. sc. Željka Vanić**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: Rujan 2019



## Basic documentation card

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Study: Pharmacy  
Department of Pharmacology  
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diploma thesis

### Hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs

Lucija Majetić

#### SUMMARY

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are one of the most commonly used medicines for treating pain, inflammation, and lowering fever. Due to their mechanism of action, non-selective inhibition of cyclooxygenase enzymes (COX-1 and COX-2), and individual's predisposition, they may be the cause of hypersensitivity reactions. NSAIDs can cause unpredictable dose-independent hypersensitivity reactions (type B adverse drug reactions). Within this, one can distinguish non-immunological and immunological reactions, the first of which are related to the predisposition of the individual to develop hypersensitivity and are based on the mechanism of action, in particular the inhibition of COX-1. By inhibiting COX-1 in the mucous membrane of the respiratory system and skin, the prostaglandin precursors are directed to the leukotriene pathway, producing increased levels of cysteinyl leukotrienes, which act as bronchoconstrictors, causing mucus production, edema and redness. The synergy of drug mechanism and these predispositions results in hypersensitivity to NSAIDs. Immunological hypersensitivity reactions to NSAIDs are type of true hypersensitivity that most often develops to one drug or more drugs from the same chemical group. These are type I hypersensitivity, i.e. drug / drugs allergy (a common part of the structure is antigen), and type IV hypersensitivity, which is a delayed type of cell-mediated hypersensitivity. Hypersensitivity diagnostics can be performed by monitoring repeated reactions to these drugs, use of oral provocation tests, in vitro testing, skin tests, and determination of serum-specific IgE (SNIUAA). Diagnostic and desensitization procedures need to be validated and improved so that these reactions could be successfully treated and cured once they occur.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 51 pages, 12 figures, 3 tables and 105 references. Original is in Croatian language.

Keywords: *nsaid, cyclooxygenase, leukotrienes, adverse drug reactions, hypersensitivity, asthma, nasal polyps, urticaria, angioedema, severe cutaneous adverse reactions*

Mentor: **Lidija Bach-Rojecky, Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Lidija Bach-Rojecky, Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Marijana Zovko Končić Ph.D.** Full Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Željka Vanić, Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: September 2019.

