

PRACA POGLĄDOWA

Nadwrażliwość na niesteroidowe leki przeciwzapalne u dzieci

Hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs in children

Agnieszka Szczukocka-Zych

Klinika Pneumonologii i Alergologii Wieku Dziecięcego, Dziecięcy Szpital Kliniczny Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

STRESZCZENIE

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) są, obok antybiotyków, najczęstszą grupą leków wywołujących reakcje niepożądane u dzieci. Część z tych reakcji stanowią reakcje nadwrażliwości, wśród których wyróżniamy nadwrażliwość selektywną (alergiczną) i nadwrażliwość krzyżową. Każdy z typów nadwrażliwości manifestuje się w postaci charakterystycznych zespołów objawów klinicznych. W diagnostyce, oprócz szczegółowo zebranego wywiadu, znaczenie mają punktowe testy skórne oraz testy śródskórne. Złotym standardem stosowanym do wykluczenia nadwrażliwości na NLPZ jest doustna próba prowokacyjna. W artykule zaproponowano szczegółowy algorytm postępowania u dzieci z podejrzeniem reakcji nadwrażliwości. Ważne zagadnienie stanowi opracowanie alternatywnego leczenia przeciwzapalnego, przeciwbólowego oraz przeciwgorączkowego u pacjentów z potwierdzoną nadwrażliwością na NLPZ.

SŁOWA KLUCZOWE

niesteroidowe leki przeciwzapalne, nadwrażliwość, dzieci, alergia na leki.

ABSTRACT

In addition to antibiotics, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the most common group that cause adverse drug reactions in children. Part of these reactions are hypersensitivity reactions, among which selective (allergic) reactions and cross-hypersensitivity are distinguished. Each type of hypersensitivity manifests itself with characteristic clinical symptoms. In diagnostics, in addition to detailed medical history, skin prick tests and intradermal tests are important. The oral provocation test remains the gold standard used to exclude NSAIDs hypersensitivity. The article proposes a detailed diagnostic algorithm for children with suspected hypersensitivity. An important aspect is the development of alternative anti-inflammatory, analgesic and antipyretic therapy in patients with confirmed hypersensitivity to NSAIDs.

KEY WORDS

non-steroidal anti-inflammatory drugs, hypersensitivity, children, drug allergy.

ADRES DO KORESPONDENCJI

Agnieszka Szczukocka-Zych, Klinika Pneumonologii i Alergologii Wieku Dziecięcego, Dziecięcy Szpital
Kliniczny Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego,
e-mail: aszczukocka@wum.edu.pl

WSTĘP

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) są grupą leków bardzo często stosowaną w każdej grupie wiekowej. Wykorzystuje się ich działanie przeciwzapalne, przeciwbólowe oraz przeciwgorączkowe. Do leków najczęściej stosowanych u dzieci należą ibuprofen i paracetamol. Obok antybiotyków NLPZ są najczęstszą przyczyną reakcji nadwrażliwości we wszystkich grupach wiekowych, w tym reakcji o ciężkim przebiegu [1]. Największym problemem w rozpoznaniu reakcji niepożądanego po podaniu leku u dzieci jest stosowanie NLPZ przede wszystkim w czasie infekcji, gdy objawy chorobowe mogą przypominać reakcje polekowe. Przy podejrzeniu działań niepożądanych leku należy w pierwszej kolejności rozstrzygnąć, czy występujące u pacjenta objawy mają związek z podanym lekiem, czy wynikają z innych przyczyn, np. infekcji. Wśród działań niepożądanych leków (*adverse drug reactions* – ADR) tylko część stanowią reakcje nadwrażliwości (*drug hypersensitivity reactions* – DHR). Obecność atopii, astmy oraz alergicznego nieżytu nosa stanowi czynnik ryzyka wystąpienia reakcji nadwrażliwości na NLPZ u dzieci [2].

EPIDEMIOLOGIA

Niesteroidowe leki przeciwzapalne są szeroko dostępne, często jako leki bez recepty, dla każdej grupy wiekowej. Ze względu na swoje właściwości u najmłodszych pacjentów najczęściej stosowane są paracetamol oraz ibuprofen. U nastolatków, podobnie jak u dorosłych, przepisane są również inne leki z tej grupy, takie jak diklofenak, metamizol, oksykamy, kwas acetylosalicylowy [3].

Obok antybiotyków NLPZ stanowią najczęstszą przyczynę nadwrażliwości na leki w populacji pediatrycznej [4], jednak jest to dużo rzadziej spotykany problem niż u dorosłych. Większość reakcji nadwrażliwości u młodszych dzieci, do 10. roku życia, ma charakter nieimmunologiczny. Obraz kliniczny poszczególnych rodzajów reakcji nie odbiega znacząco od objawów występujących u dorosłych [5].

PODZIAŁ NIESTEROIDOWYCH LEKÓW PRZECIWZAPALNYCH

Grupa NLPZ obejmuje około 30 substancji sklasyfikowanych w 7–9 grupach chemicznych, w tym paracetamol

TABELA 1. Klasyfikacja niesteroidowych leków przeciwzapalnych w zależności od budowy chemicznej

Grupa chemiczna	Lek	Grupa chemiczna	Lek
pochodne kwasu salicylowego	kwas acetylosalicylowy salicylan sodu salsalat siflunisal sulfasalazyna	pochodne kwasu enolowego	pyrazolony: – fenyllobutazon – metamizol oksykamy: – piroksykam – meloksykam – tenoksykam – lornoksykam
paraaminofenol	paracetamol (acetaminofen)	pochodne sulfonanilidowe	nimesulid
pochodne kwasu propionowego	ibuprofen naproksen flurbiprofen ketoprofen fenoprofen oksaprozin	pochodne kwasu fenamowego	kwas mefenamowy kwas meklofenamowy kwas flufenamowy kwas tolfenamowy
pochodne kwasu octowego	diklofenak etodolak ketorolak	selektywne inhibitory COX2	celekoksyb etorykoksyb rofekoksyb
pochodne kwasu indoloctowego	indometacyna sulindak tolmetin	pochodne niekwasowe	nabumeton

(tab. 1). Farmakologiczny efekt NLPZ polega na hamowaniu enzymów cyklooksygenazy (COX1 i COX2), które biorą udział w syntezie prostanoidów (prostaglandyn, prostacyklin, tromboksanu A2) z kwasu arachidonowego. Niesteroïdowe leki przeciwzapalne odpowiadają za blokowanie przyłączenia kwasu arachidonowego do aktywnego rejonu cyklooksygenazy, blokując syntezę prostanoidów. Wśród cyklooksygenaz (COX) wyróżnia się:

- COX1 – enzym znajdujący się w licznych tkankach, który odgrywa podstawową rolę w fizjologicznej regulacji pracy narządów, m.in. śluzówki przewodu pokarmowego, nerek (poprzez utrzymanie prawidłowego przepływu krwi), agregacji płytek, homeostazie naczyniowej;
 - COX2 – enzym ulegający aktywacji w stanie zapalnym, jego synteza jest pobudzana za pomocą cytokin, mitogenów oraz endotoksyn produkowanych przez aktywne makrofagi i inne komórki stanu zapalnego;
 - COX3 – stanowi punkt uchwytu działania paracetamolu, który w małych stężeniach jest słabym inhibitorem COX1 i COX2; spotykana jest głównie w tkance mózgowej, jej rola nie została do końca poznana [6].
- Praktyczny wymiar ma znajomość podziału NLPZ w zależności od siły działania na poszczególne cyklooksygenazy (tab. 2) [5].

TABELA 2. Podział niesteroidowych leków przeciwzapalnych ze względu na wpływ na COX1 i COX2

Mechanizm działania	Nazwa leku
nieselektywne inhibitory COX1 i COX2	kwas acetylosalicylowy piroksykam sulindak ibuprofen naproksen ketoprofen diklofenak indometacyna ketorolak
preferencyjne inhibitory COX2 i częściowe COX1	nimesulid meloksykam etodolak nabumeton tolmetin
selektywne inhibitory COX2	rofekoksyb etorykoksyl waldekoksyl lumirakoksyl celekoksyl
słabe inhibitory COX1 i COX2	paracetamol 5-ASA diflunisal sulfasalazyna

RODZAJE NADWRAŻLIWOŚCI

European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) wyróżnia dwa rodzaje nadwrażliwości na NLPZ:

- nadwrażliwość selektywną (*selective reactor* – SR) wyłącznie na jeden lek lub jedną podklasę NLPZ z dobrą tolerancją pozostałych podklas; za ten typ nadwrażliwości odpowiadają mechanizmy immunologiczne (nadwrażliwość alergiczna);
- nadwrażliwość krzyżową (*cross-intolerant* – CI) na więcej niż jedną podklasę NLPZ związaną z mechanizmami farmakologicznymi; zahamowanie COX-1 w połączeniu z defektem metabolizmu kwasu arachidonowego wywołuje biochemiczną kaskadę reakcji związanej m.in. z leukotrienami oraz uwalnianiem mediatorów z mastocytów i eozynofilów [7].

FENOTYPY NADWRAŻLIWOŚCI SELEKTYWNEJ (ALERGII) NA NIESTEROIDOWE LEKI PRZECIWPZAPALNE

Wyodrębniono dwa fenotypy nadwrażliwości selektywnej:

- pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy i/lub anafilaksja (*selective NSAID induced urticaria, angioedema and/or anaphylaxis* – SNIUAA), najpewniej mediowane przez specyficzne IgE, o szybkim początku i gwałtownym przebiegu;
- reakcje typu opóźnionego (*selective NSAID induced delayed type HS reactions* – SNIDR) pojawiające się po 24–48 godzinach po przyjęciu leku, najprawdopodobniej mediowane przez odpowiedź specyficznych limfocytów T [8].

FENOTYPY NADWRAŻLIWOŚCI KRZYŻOWEJ NA NIESTEROIDOWE LEKI PRZECIWPZAPALNE

Nadwrażliwość krzyżowa na NLPZ manifestuje się poprzez charakterystyczne zespoły objawów klinicznych:

- NERD (*NSAIDs-exacerbated respiratory disease*) – pod wpływem NLPZ u pacjentów dochodzi do zaostrzeń przewlekłej choroby układu oddechowego, co objawia się obturacją oskrzeli, dusznością, nieżytem nosa;
- NECD (*NSAIDs-exacerbated cutaneous disease*) – u pacjentów z przewlekłą pokrzywką dochodzi do zaostrzeń i/lub wystąpienia obrzęku naczynioruchowego;
- NIUA (*NSAIDs-induced urticaria/angioedema*) – u ogólnie zdrowych dzieci stwierdza się bąble i/lub obrzęk naczynioruchowy.

Mogą występować również reakcje mieszane. Obecność reakcji nieimmunologicznych wiąże się z ryzykiem wystąpienia reakcji krzyżowych. Duży wpływ na ich pojawienie się ma współistnienie kofaktorów, takich jak infekcje czy wysiłek fizyczny.

Powyższa kwalifikacja objawów opiera się na danych pochodzących z grup osób dorosłych. Większość reakcji niepożądanych na NLPZ w populacji pediatrycznej ma charakter nieimmunologiczny, zwłaszcza u młodszych dzieci (do 10. roku życia). Najczęstszymi objawami są pokrzywka, niekiedy z towarzyszącym obrzękiem Quinckego [9].

DIAGNOSTYKA NADWRAŻLIWOŚCI NA NIESTEROIDOWE LEKI PRZECIWPALNE U DZIECI

Podstawowym narzędziem w diagnostyce nadwrażliwości na NLPZ jest prawidłowo zebrany wywiad. W większości przypadków pozwala on wykluczyć możliwość wystąpienia reakcji nadwrażliwości i wskazać inną przyczynę dolegliwości pacjenta. Najistotniejszymi informacjami są: rodzaj objawów, czas od spożycia leku do wystąpienia objawów, współistnienie kofaktorów (w tym infekcji), nadwrażliwość na inne NLPZ w wywiadzie.

Przy podejrzeniu nadwrażliwości zależnej od IgE zastosowanie mają punktowe testy skórne oraz testy śródskórne. W populacji dziecięcej oceniano w serii przypadków testy skórne z paracetamolem oraz metamizolem. Nie ma wystandaryzowanych stężeń drażniących NLPZ u dzieci. Proponowane stężenia spotykane w piśmiennictwie przedstawiono w tabeli 3. Ujemny wynik testów skórnych nie wyklucza alergii i powinien być potwierdzony próbą doustnej prowokacji. Obecnie nie ma wystarczających danych do wprowadzenia testów skórnych jako standardu w diagnostyce nadwrażliwości na NLPZ u dzieci. W przypadku reakcji SNIDR brakuje wiarygodnych testów skórnych w populacji pediatrycznej. Testy *in vitro* nie zostały dotychczas zwalidowane. Test aktywacji bazofilów (*basophil activating test* – BAT) cechuje się niską czułością oraz specyficznością u pacjentów z typem reakcji nieimmunologicznej (krzyżowej). W przypadku nadwrażliwości selektywnej typu natychmiastowego (zależnej od IgE) czułość BAT wynosi 22–55%, a swoistość 20–100% [10].

DOUSTNE PRÓBY PROWOKACYJNE

Złotym standardem rozpoznawania nadwrażliwości na NLPZ jest próba doustnej prowokacji z podejrzanym lekiem. Przeciwwskazaniem do takiej próby jest występowanie ciężkich reakcji typu opóźnionego (SNIDR). Konieczność wykonania próby prowokacji należy rozważać indywidualnie u pacjentów po wstrząsie anafilaktycznym. W przypadku ciężkich reakcji celowe może być przeprowadzenie od razu próby prowokacji z lekiem alternatywnym (najczęściej selektywnym inhibitorem COX2) [11]. W większości przypadków u dzieci próba otwarta bądź pojedynczo zaślepiąca jest wystarczająca do ustalenia rozpoznania. Obowiązują takie same zasady jak przy każdej doustnej próbie prowokacji. Powinna ona być przeprowadzona przez doświadczony zespół przeszkolony w zakresie udzielenia pomocy pacjentowi na wypadek anafilaksji. Dziecko nie powinno mieć cech infekcji, przyjmować leków przeciwhistaminowych, przeciwleukotrienowych, a także doustnych glikokortykosteroidów. Lek należy podawać w zwiększanych dawkach, zaczynając od 1/10–1/4 dawki należącej dla masy ciała. W przypadkach o niskim prawdopodobieństwie nadwrażliwości dawki można zwiększać szybciej. Całkowita kumulacyjna dawka do potwierdzenia ujemnej próby prowokacji powinna wynosić 15–20 mg/kg m.c. paracetamolu, 10 mg/kg m.c. ibuprofenu, 15–20 mg/kg m.c. kwasu acetylosalicylowego z uwzględnieniem maksymalnych dawek leków podawanych dorosłym [6].

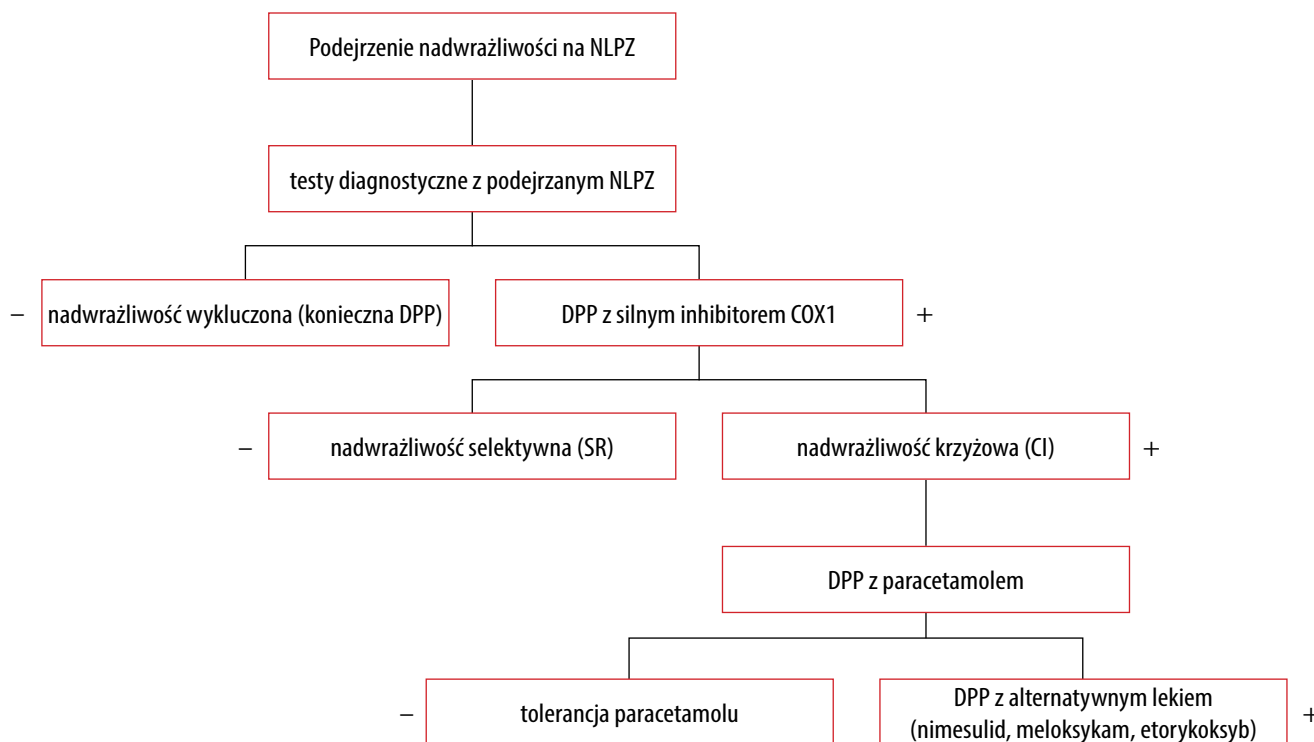
Pacjenci z potwierdzoną nadwrażliwością na NLPZ, zwłaszcza krzyżową, powinni otrzymać dokładną instrukcję postępowania w przypadku leczenia gorączki, bólu i stanu zapalnego.

LECZENIE GORĄCZKI

Większość dzieci z krzyżową nadwrażliwością na NLPZ toleruje małe dawki paracetamolu. W pozostałych przypadkach należy poinformować rodzica o fizykalnych metodach obniżania gorączki (kąpiele ochładzające oraz picie zimnych płynów). Selektywne inhibitory COX2 (koksyby) mogą być dobrze tolerowane (po potwierdzeniu w próbie prowokacji), jednak w większości krajów nie są zarejestrowane do stosowania u dzieci [6]. W Polsce dostępne są

TABELA 3. Proponowane stężenia niedrażniące acetaminofenu oraz metamizolu do testów skórnych

Lek	Postać	Test punktowy	Test śródskórny
acetaminofen (paracetamol)	Perfalgan	10 mg/ml	1 mg/ml
metamizol	Novalgine	40–400 mg/ml 400 mg/ml	0,4–4 mg/ml 40 mg/ml



RYCINA 1. Schemat postępowania diagnostycznego u pacjentów z podejrzeniem nadwrażliwości na niesteroidowe leki przeciwzapalne
NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne, DPP – doustna próba prowokacji.

celekoksyb oraz etorikoksyb zarejestrowane odpowiednio powyżej 18. i powyżej 16. roku życia [12, 13].

LECZENIE BÓLU

Najlepszą alternatywą w leczeniu bólu, nawet u małych dzieci, są opiaty. Można rozważyć również użycie selektywnych inhibitorów COX2 [6].

LECZENIE PRZECIWZAPALNE

Steroidy są skutecznymi lekami przeciwzapalnymi dla dzieci w każdym wieku, jednak ich długotrwałe stosowanie wiąże się z możliwością wystąpienia istotnych działań niepożądanych. Około 80–85% dzieci z nadwrażliwością krzyżową na NLPZ toleruje co najmniej jeden selektywny inhibitor COX2 bądź hamujący preferencyjnie inhibitor COX2 (meloksykam, nimesulid). U tych dzieci po przeprowadzeniu doustnej próby prowokacji można zastosować leczenie alternatywne [6].

Nie ma dotychczas danych na temat specyfiki oraz skuteczności protokołów desensytyzacji u dzieci.

Proponowany schemat postępowania z pacjentem z podejrzeniem nadwrażliwości na NLPZ przedstawia rycina 1.

PODSUMOWANIE

Diagnostyka nadwrażliwości na NLPZ u dziecka stanowi wyzwanie dla alergologa ze względu na różne mechanizmy prowadzące do jej powstawania, różnorodną manifestację kliniczną oraz ograniczone możliwości diagnostyczne. Nadal złotym standardem rozpoznawania nadwrażliwości na NLPZ jest próba doustnej prowokacji podejrzanym lekiem. Po potwierdzeniu rozpoznania bardzo istotnym elementem opieki nad pacjentem jest jasne określenie zasad postępowania w przypadku konieczności leczenia przeciwgorączkowego, przeciwbólowego oraz przeciwzapalnego poprzez wytypowanie bezpiecznego leku alternatywnego.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorka nie zgłasza konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Leśniak M, Woron J, Czarnobilska E. Zagrożające życiu reakcje polekowe u dzieci. *Przegl Lek* 2013; 70: 12.
2. Sanchez-Borges M, Capriles-Behrens E, Caballero-Fonseca F. Hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15: 376-380.

3. Conaghan PG. A turbulent decade for NSAIDs: update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity. *Rheumatol Int* 2012; 32: 1491-1502.
4. Gomes ER, Brockow K, Kuyucu S, et al. Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. *Allergy* 2016; 71: 149-161.
5. Kowalski ML, Makowska JS. Seven steps to the diagnosis of NSAIDs hypersensitivity: how to apply a new classification in real practice? *Allergy Asthma Immunol Res* 2015; 7: 312-320.
6. Cavkaytar O, George du Toit G, Caimmi D. Characteristics of NSAID-induced hypersensitivity reactions in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2019; 30: 25-35.
7. Kidon M, Blanca-Lopez N, Gomes E, et al. EAACI/ENDA Position Paper: Diagnosis and management of hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol* 2018; 29: 469-480.
8. Blanca-López N, Cornejo-García JA, Pérez-Alzate D, et al. Hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs in children and adolescents: selective reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2015; 25: 385-395.
9. Blanca-López N, Cornejo-García JA, Plaza-Serón MC, et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs in children and adolescents: cross-intolerance reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2015; 25: 259-269.
10. Saretta F, Mori F, Cardinale F, et al. Pediatric drug hypersensitivity: which diagnostic tests? *Acta Biomed* 90 (Suppl 3): 94-107.
11. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg183/chapter/1-Recommendations>. Dostępne: 10 marca 2018.
12. Charakterystyka Produktu Leczniczego Celebrex <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=9270-c>.
13. Charakterystyka Produktu Leczniczego Kostarox. https://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/Charakterystyka-Kostarox_tab.pdf