

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16939>

# Перекрёстная лекарственная гиперчувствительность к нестероидным противовоспалительным препаратам, проявляющаяся в виде крапивницы и/или ангиоотёка, анафилаксии

Т.Н. Мясникова<sup>1</sup>, Т.В. Некрасова<sup>1</sup>, Т.С. Романова<sup>1</sup>, В.В. Смирнов<sup>1, 2</sup>, Т.В. Латышева<sup>1</sup><sup>1</sup> Государственный научный центр «Институт иммунологии», Москва, Россия;<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

## АННОТАЦИЯ

**Обоснование.** Основной механизм развития лекарственной гиперчувствительности к нестероидным противовоспалительным препаратам связан с подавлением активности циклооксигеназы 1-го типа, при котором отмечается перекрёстная реакция к препаратам из различных подгрупп, отличающихся по химическому строению.

**Цель исследования** — охарактеризовать группу пациентов с перекрёстной лекарственной гиперчувствительностью к нестероидным противовоспалительным препаратам, проявляющуюся крапивницей/ангиоотёком/анафилаксией.

**Материалы и методы.** Для достижения поставленной цели проведено проспективное одноцентровое исследование. Проконсультированы пациенты с предположительным диагнозом лекарственной гиперчувствительности к нестероидным противовоспалительным препаратам ( $n=307$ ), выделена группа пациентов ( $n=237$ ), у которых такая реакция определена с большой вероятностью, из них 127 имели проявления крапивницы/ангиоотёка/анафилаксии. Эта группа подразделена на 2 фенотипа: с сопутствующей хронической крапивницей ( $n=67$ ) и без неё ( $n=60$ ). Проведены оценка демографических данных, лекарственных препаратов-триггеров, клинических проявлений перенесённых реакций, сопутствующей атопии, а также сравнение этих показателей в группах с сопутствующей хронической крапивницей и без неё. Отдельным пациентам проведён провокационный дозируемый тест с селективными или преимущественно селективными нестероидными противовоспалительными препаратами и парацетамолом.

**Результаты.** Перекрёстная лекарственная гиперчувствительность к нестероидным противовоспалительным препаратам, проявляющаяся крапивницей/ангиоотёком/анафилаксией, — наиболее распространённое проявление гиперчувствительности немедленного типа (75,6%). У женщин заболевание развивается в 2,5 раза чаще, чем у мужчин, при этом для них характерен фенотип с сопутствующей хронической крапивницей, дебют которого отмечается приблизительно на 16 лет позже, чем у мужчин. Лёгкие проявления гиперчувствительности (крапивница/ангиоотёк) развиваются чаще тяжёлых (анафилаксия). Основное клиническое проявление у детей — ангиоотёк, у взрослых — крапивница при наличии сопутствующей хронической крапивницы и ангиоотёк без неё. Основные препараты-триггеры — метамизол, ацетилсалициловая кислота, производные пропионовой кислоты; препараты с наименьшим риском развития лекарственной гиперчувствительности — коксибы, парацетамол, в меньшей степени — мелоксикам, нимесулид.

**Заключение.** Полученные данные позволяют расширить представления о реакциях перекрёстной лекарственной гиперчувствительности к нестероидным противовоспалительным препаратам, проявляющихся крапивницей и/или ангиоотёком, анафилаксией. Селективные ингибиторы циклооксигеназы 2-го типа и парацетамол относятся к лекарственным препаратам с наибольшим профилем безопасности.

**Ключевые слова:** лекарственная гиперчувствительность немедленного типа; перекрёстная лекарственная гиперчувствительность; нестероидные противовоспалительные препараты; крапивница; ангиоотёк; анафилаксия.

## Как цитировать:

Мясникова Т.Н., Некрасова Т.В., Романова Т.С., Смирнов В.В., Латышева Т.В. Перекрёстная лекарственная гиперчувствительность к нестероидным противовоспалительным препаратам, проявляющаяся в виде крапивницы и/или ангиоотёка, анафилаксии // *Российский аллергологический журнал*. 2024. Т. 21, № 2. С. 191–202. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16939>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16939>

# Cross-hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs, manifested as urticaria and/or angioedema, anaphylaxis

Tatiana N. Myasnikova<sup>1</sup>, Tatiana V. Nekrasova<sup>1</sup>, Tatiana S. Romanova<sup>1</sup>, Valerii V. Smirnov<sup>1,2</sup>, Tatiana V. Latysheva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Research Center — Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russia;

<sup>2</sup> The First Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** The main mechanism of drug hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs is associated with inhibition of cyclooxygenase type 1, which leads to cross-hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs from various subgroups of different chemical structures. Clinically, cross-hypersensitivity usually manifests in the form of urticaria and/or angioedema.

**AIM:** To characterize a group of patients with cross-hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs manifesting as urticaria/angioedema/anaphylaxis.

**MATERIALS AND METHODS:** To achieve this aim a prospective single-center study was conducted. Patients with a presumptive diagnosis of drug hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs ( $n=307$ ) were consulted. A group of patients ( $n=237$ ) with high probability of such reactions was identified, of which cross-hypersensitivity manifested as urticaria/angioedema/anaphylaxis was observed in 127 patients. This group was divided into 2 phenotypes: a group with concomitant chronic urticaria ( $n=67$ ) and without it ( $n=60$ ). We assessed demographic data, drug triggers, clinical manifestations, concomitant atopy, and compared these indicators between both groups. Selected patients underwent a drug provocation test with selective or predominantly selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol.

**RESULTS:** Cross-hypersensitivity reactions manifested as urticaria/angioedema/anaphylaxis is the most common phenotype of immediate-type drug cross-hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs (75.6%). Women develop this condition 2.5 times more frequently than men, and are more likely to develop cross-drug hypersensitivity with concomitant chronic urticaria with the onset of approximately 16 years later than men. Mild manifestations of cross-hypersensitivity (urticaria/angioedema) develop more frequently than severe ones (anaphylaxis). Angioedema in children, urticaria in adults with concomitant chronic urticaria and angioedema in adults without concomitant chronic urticaria are its main manifestations. The most frequent non-steroidal anti-inflammatory drugs triggers are metamizole, acetylsalicylic acid and propionic acid derivatives. Non-steroidal anti-inflammatory drugs with the lowest risk of developing drug hypersensitivity are coxibs, paracetamol, and to a lesser extent — meloxicam, nimesulide.

**CONCLUSION:** The data obtained allowed us to expand our understanding of cross-hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs presenting as urticaria/angioedema or anaphylaxis. Selective cyclooxygenase type 2 inhibitors and paracetamol are drugs with the highest safety profile.

**Keywords:** immediate-type drug hypersensitivity; cross-hypersensitivity reactions; non-steroidal anti-inflammatory drugs; urticaria; angioedema; anaphylaxis.

## To cite this article:

Myasnikova TN, Nekrasova TV, Romanova TS, Smirnov VV, Latysheva TV. Cross-hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs, manifested as urticaria and/or angioedema, anaphylaxis. *Russian Journal of Allergy*. 2024;21(2):191–202. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16939>

### Список сокращений

ЛГ — лекарственная гиперчувствительность  
 НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты  
 ПЛГ — перекрёстная лекарственная гиперчувствительность  
 ПЛГКА — перекрёстная лекарственная гиперчувствительность с вовлечением кожных покровов по типу крапивницы и/или ангиоотёка

ПЛГКА+К — фенотип перекрёстной лекарственной гиперчувствительности с вовлечением кожных покровов по типу крапивницы/ангиоотёка с сопутствующей хронической крапивницей  
 ПЛГКА-К — фенотип перекрёстной лекарственной гиперчувствительности с вовлечением кожных покровов по типу крапивницы/ангиоотёка без сопутствующей хронической крапивницы  
 ЦОГ-1/-2 — циклооксигеназа 1-го/2-го типа

## ОБОСНОВАНИЕ

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются ингибиторами циклооксигеназы 1 (ЦОГ-1) и/или циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2). В зависимости от того, происходит подавление активности одного или обоих ферментов ЦОГ, выделены селективные, частично селективные и неселективные НПВП. НПВП классифицируют также по химической структуре.

НПВП — наиболее часто назначаемые лекарственные средства для купирования боли и воспаления, представлены широким ассортиментом в аптечной сети, большинство из которых имеют безрецептурный статус. Благодаря активному применению этой группы препаратов населением всех возрастов [1, 2], хорошо известна и чрезвычайно актуальна проблема, обусловленная приёмом НПВП, — частое развитие лекарственной гиперчувствительности (ЛГ) [3, 4].

Последняя классификация НПВП-опосредованной ЛГ выделяет 5 фенотипов [5], которые могут быть объединены в две категории на основании их патогенетических механизмов:

- 1) неаллергические реакции, или реакции перекрёстной ЛГ (ПЛГ), связанные с ингибированием ЦОГ-1;
- 2) аллергические реакции, или реакции селективной ЛГ, связанные с участием аллергических механизмов.

ПЛГ связана с применением НПВП с несхожей химической структурой. Предварительного контакта для сенсибилизации организма с ними не требуется, так как подобные реакции не связаны с механизмом иммунологического распознавания. Реакции ПЛГ развиваются в результате ингибирования ЦОГ-1 с последующей гиперактивацией липооксигеназного пути и образованием вазоактивных медиаторов, таких как гистамин и лейкотриены [3]. Наиболее частыми клиническими проявлениями ПЛГ являются реакции с вовлечением кожных покровов по типу крапивницы и/или ангиоотёка, реже анафилаксии (ПЛГКА). У пациентов с диагнозом хронической крапивницы симптомы заболевания могут обостряться после приёма неселективных ингибиторов ЦОГ-1. В настоящее время достоверно не известно, является ли ПЛГКА с сопутствующей хронической крапивницей (ПЛГКА+К) отдельным подтипом хронической крапивницы, или обострение хронической

крапивницы может развиваться у любого пациента с этой патологией на фоне приёма НПВП [6].

Отмечено, что ЛГ к НПВП у взрослых пациентов чаще развивается у женщин [7, 8], а в детской популяции — у мальчиков [9, 10]. Основные причинно-значимые НПВП — ацетилсалициловая кислота, производные пропионовой кислоты и метамизол натрия [11–13]. ПЛГ к нескольким структурно разным подгруппам НПВП встречается наиболее часто [7, 10], при этом в большинстве случаев клинически эти реакции проявляются крапивницей и/или ангиоотёком [14].

Диагностика ЛГ к НПВП основывается на данных фармакологического анамнеза и результатов провокационного дозируемого теста, который является основным методом диагностики ПЛГ к НПВП [3]. Хотя для постановки диагноза в большинстве случаев достаточно данных фармакологического анамнеза, учитывая перекрёстную природу реакций ЛГ немедленного типа к НПВП, рекомендовано проводить подбор переносимых НПВП. Лекарственные препараты выбора для применения в этой группе пациентов — это селективные или преимущественно селективные ингибиторы ЦОГ-2 и парацетамол [3, 15].

**Цель исследования** — охарактеризовать группу пациентов с ПЛГ к НПВП, проявляющуюся крапивницей/ангиоотёком/анафилаксией.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Наблюдательное одноцентровое проспективное выборочное.

### Критерии соответствия

**Критерии включения:** лица мужского или женского пола любого возраста с ПЛГ к НПВП в виде крапивницы, ангиоотёка, анафилаксии в анамнезе (ЛГ к одному и более НПВП из разных по химическому строению подгрупп при наличии сопутствующей хронической крапивницы; ЛГ к двум и более НПВП из разных по химическому строению подгрупп или только к сильному ингибитору ЦОГ-1 — ацетилсалициловой кислоте при отсутствии сопутствующей хронической крапивницы); письменное

информированное согласие, полученное от пациента/родителя пациента на проведение провокационного дозируемого тестирования с лекарственными препаратами.

**Критерии исключения:** постоянный приём глюкокортикоидов системного действия и/или антигистаминных препаратов; обострение хронической крапивницы/ангиоотёка; обострение сопутствующей аллергопатологии; беременность или грудное вскармливание; психические заболевания.

### Условия проведения

На первом этапе исследования проведён проспективный анализ группы пациентов, обратившихся в отделение иммунопатологии взрослых ФГБУ «ГНЦ "Институт иммунологии" ФМБА России» в период с 2016 по 2022 год с предположительным диагнозом ЛГ к НПВП.

На втором этапе из этой группы выделены пациенты с ПЛГКА, у которых проведена оценка демографических данных, лекарственных препаратов-триггеров, клинических проявлений перенесённых реакций, сопутствующей атопии. Пациентам, подписавшим информированное согласие на тестирование с лекарственными препаратами, в условиях стационара проведено тестирование *in vivo* (провокационное дозируемое тестирование с селективными и преимущественно селективными ингибиторами ЦОГ-2, такими как целекоксиб, мелоксикам, нимесулид, и парацетамолом).

На третьем этапе исследования проведён сравнительный анализ групп пациентов с ПЛГКА при наличии и отсутствии сопутствующей хронической крапивницы.

### Продолжительность исследования

Исследование проведено в период 2016–2022 годов.

### Описание медицинского вмешательства

В отделении иммунопатологии взрослых ФГБУ «ГНЦ "Институт иммунологии" ФМБА России» проконсультированы пациенты с предположительным диагнозом ЛГ к НПВП ( $n=307$ ), выделена группа пациентов ( $n=237$ ), у которых с большой вероятностью определена ЛГ немедленного типа к НПВП (причинно-следственная связь развития реакции с приёмом НПВП, развитие реакций на несколько НПВП из разных по химическому строению подгрупп), из них ПЛГКА имели 127 пациентов. Эта группа подразделена на два фенотипа: с сопутствующей хронической крапивницей ( $n=67$ ; ПЛГКА+К) и без неё ( $n=60$ ; ПЛГКА-К). Проведена оценка демографических данных, лекарственных препаратов-триггеров, клинических проявлений перенесённых реакций, сопутствующей атопии, а также сравнение этих показателей в группах ПЛГКА+К и ПЛГКА-К. Пациентам, подписавшим информированное согласие, проведён провокационный дозируемый тест с селективными или преимущественно селективными НПВП и парацетамолом.

Провокационное дозируемое тестирование при ПЛГ немедленного типа на НПВП с селективными (целекоксиб)

и преимущественно селективными (нимесулид, мелоксикам) ингибиторами ЦОГ-2 и парацетамолом (перорально, дозу лекарственных препаратов повышают 1 раз в 60 минут): начальная доза — 1/8 от разовой дозы, следующая доза — 3/8, следующая — 1/2, через 6 часов — стандартная терапевтическая доза лекарственного препарата. В случае развития реакции проведение провокационного теста завершалось, и осуществлялось лечение развившейся реакции, которую подробно описывали.

### Основной исход исследования

Описаны самые частые проявления ПЛГ с определением половозрастных особенностей, клинических проявлений, а также определены НПВП с наименьшим риском развития ЛГ.

### Дополнительные исходы исследования

Дополнительные исходы исследования отсутствуют.

### Анализ в подгруппах

В сформированных подгруппах пациентов (ПЛГКА+К и ПЛГКА-К) проведены оценка и сравнение демографических данных, лекарственных препаратов-триггеров, клинических проявлений перенесённых реакций, сопутствующей атопии.

### Методы регистрации исходов

Клинические методы включали анализ анамнестических данных включённых в исследование пациентов, а также результаты проведённого провокационного дозируемого тестирования у пациентов, подписавших информированное согласие.

### Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным комитетом по этике ФГБУ «ГНЦ "Институт иммунологии" ФМБА России» (протокол № 4 от 26.04.2012). Все пациенты подписали информированное согласие на добровольное участие в исследовании.

### Статистический анализ

Статистический анализ проведён при помощи программ IBM SPSS Statistics (США), MS Excel (США). Выполнен описательный и сравнительный статистический анализ данных, результаты представлены в виде сводных таблиц и графиков. Для описания выборочного распределения количественных признаков использовали медиану ( $Me$ ), нижний ( $Q_1$ ) и верхний ( $Q_3$ ) квартили (интерквартильный размах), среднее значение ( $M$ ), стандартное отклонение ( $SD$ ). Сравнительный анализ количественных данных производили с использованием рангового теста Вилкоксона,  $U$ -критерия Манна-Уитни ( $U$ -тест). Отличия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Объекты (участники) исследования

В исследование включены 307 пациентов, у которых можно было предположить ЛГ к НПВП по данным фармакологического анамнеза, из них ЛГ немедленного типа — у 271 (88,3%), лекарственная аллергия замедленного типа — у 36 (11,7%). Из группы пациентов с предположительной ЛГ немедленного типа к НПВП ( $n=271$ ) ЛГ немедленного типа к НПВП с большой вероятностью отмечена в 237 случаях, в том числе ПЛГ к НПВП — у 168/237 (70,9%), из них с клиническими проявлениями в виде крапивницы/ангиоотёка/анафилаксии — у 127/168 (75,6%).

### Основные результаты исследования

ПЛГКА зарегистрирована у 127 пациентов (женщин — 91, мужчин — 36, соотношение 2,5:1, средний возраст дебюта ЛГ к НПВП  $21,73 \pm 19,42$  года [минимальный возраст 0,5 года, максимальный — 86 лет, Me 22,5,  $Q_1-Q_3$ : 9,8–33,8]). Распределение по возрастным группам: 0–17 лет — 31,5%, 18–30 лет — 27,6%, 31 год – 40 лет — 20,5%, 41 год – 50 лет — 11,8%, 51 год – 60 лет — 5,5%, старше 60 лет — 3,9%. Суммарно отмечено более 428 реакций (1 реакция — у 16 пациентов, 2 — у 29, 3 — у 25, 4 — у 13, 5 — у 3, 6 — у 4, 10 — у 1, более 1 — у 6, более 3 — у 11, более 5 — у 13, более 10 — у 3, более 40 — у 1). Таким образом, единственный эпизод ПЛГКА зарегистрирован только у 12,6% пациентов, тогда как у 87,4% — более одного эпизода.

Среднее время развития реакции после перорального применения НПВП составило 1,91 часа (минимальное время 3 минуты, максимальное — 10 часов): в 56,2% случаев реакция развивалась через 10–30 минут, в 19,6% — через 1–3 часа, в 9,9% — через 3–5 минут, в 8,9% — через 4–8 часов, в 4,5% —  $\geq 9$  часов. Среднее время развития реакции после внутримышечного введения препарата составило 0,52 часа. Время развития реакции после внутримышечного введения лекарственных препаратов было статистически значимо меньше, чем после перорального применения ( $p=0,01$ , критерий Вилкоксона).

Клинические проявления ПЛГКА в виде ангиоотёка отмечались в 50,4% случаев, в виде крапивницы — в 30,7%, в виде крапивницы/ангиоотёка — в 24,4%, в виде анафилаксии — в 11,8%.

Выделены следующие группы причинно-значимых НПВП, приведших к развитию реакций ПЛГКА: метамизол (60,6% пациентов), ацетилсалициловая кислота (52,8%), производные пропионовой кислоты (49,6%), парацетамол (15,8%), производные гетероарилуксусной кислоты (11,8%), НПВП (название неизвестно) — 10,2%, нимесулид (5,5%), производные фенилуксусной кислоты (4,7%), оксикамы (2,4%), производное индолуксусной кислоты (0,8%).

Сопутствующая атопия выявлена у 40/127 (31,5%) пациентов.

Характеристика пациентов с ПЛГКА к НПВП представлена в табл. 1.

**Таблица 1.** Общая характеристика пациентов с перекрёстной лекарственной гиперчувствительностью к нестероидным противовоспалительным препаратам ( $n=127$ )

**Table 1.** Characteristics of patients with cross-drug hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs ( $n=127$ )

Показатель	Пациенты ( $n=127$ )		ОШ (ДИ 95%)
	Дети ( $n=40$ )	Взрослые ( $n=87$ )	
Пол, $n$ (%)			
• женский	22 (55,0)	69 (79,3)	0,319* (0,142–0,717)
• мужской	18 (45,0)	18 (20,7)	3,136* (1,394–7,055)
Атопия, $n$ (%)			
	15 (37,5)	25 (28,7)	2,088 (0,958–4,553)
Клинические проявления, $n$ (%)			
• ангиоотёк	25 (62,5)	39 (50,7)	2,083* (1,025–4,235)
• крапивница	7 (17,5)	32 (36,8)	0,414 (0,167–1,027)
• крапивница/ ангиоотёк	8 (20,0)	23 (26,4)	0,761 (0,312–1,861)
• анафилаксия	5 (12,5)	10 (12,9)	1,175 (0,377–3,658)
Нестероидный противовоспалительный препарат-триггер, $n$ (%)			
• метамизол	25 (62,5)	52 (67,5)	1,144 (0,649–2,017)
• ацетилсалициловая кислота	19 (47,5)	48 (62,3)	0,878 (0,478–1,613)
• производные пропионовой кислоты	23 (57,5)	40 (52,0)	1,438 (0,794–2,603)
• парацетамол	7 (17,5)	13 (16,9)	1,254 (0,481–3,267)
• производные гетероарилуксусной кислоты	6 (15,0)	9 (11,7)	1,567 (0,539–4,554)
• НПВП (название неизвестно)	3 (7,5)	10 (13,0)	0,675 (0,181–2,519)
• нимесулид	0	7 (9,1)	-
• производные фенилуксусной кислоты	0	6 (6,9)	-
• оксикамы	0	3 (3,9)	-
• производные индолуксусной кислоты	0	1 (3,9)	-

*Примечание.* \* Показатель отношения шансов (ОШ) клинически значим. НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты.  
*Note.* \* The odds ratio (OR) is clinically significant. НПВП — non-steroidal anti-inflammatory drugs.



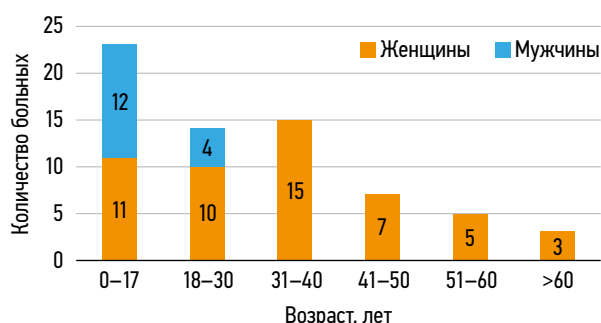
Таким образом, ПЛГКА у женщин развивается в 2,5 раза чаще, чем у мужчин. Медиана возраста пациентов с ПЛГКА составляет 22,5 года. У мальчиков риск развития ПЛГКА к НПВП в 3 раза выше, чем у девочек ( $p < 0,05$ , U-тест). У детей риск развития ангиоотёка при ПЛГКА к НПВП в 2 раза выше, чем у взрослых.

### Результаты группы ПЛГКА+К

Среди ПЛГКА были выделены два фенотипа: с сопутствующей хронической крапивницей и без неё. ПЛГКА+К выявлена у 67 пациентов (женщин — 51, мужчин — 16, соотношение 3,2:1; средний возраст дебюта ЛГ к НПВП —  $25,41 \pm 15,8$  года [минимальный возраст 0,5 года, максимальный — 67 лет], Ме 30,5,  $Q_1-Q_3$ : 9,8–33,8). Распределение по возрастным группам: дети (0–17 лет) — 34,3% (девочек — 11, мальчиков — 12), 18 лет и старше — 65,7% (женщин — 40, мужчин — 4), из них 18–30 лет — 14 (женщин — 10, мужчин — 4), 31 год – 40 лет — 15 женщин, 41 год – 50 лет — 7 женщин, 51 год – 60 лет — 5 женщин, старше 60 лет — 3 женщины (рис. 1). У женщин первая реакция ПЛГКА+К развивалась в более старшем возрасте (Ме 32,0 года) по сравнению с мужчинами (Ме 16,0 лет) ( $p < 0,01$ , U-тест). Сопутствующая атопия выявлена у 22 (32,8%) пациентов.

Среднее время развития реакции после перорального применения составило 1,92 часа (минимальное время 3 минуты, максимальное — 10 часов): в 58,9% случаев реакция развилась через 10–30 минут, в 19,6% — через 1–3 часа, в 8,9% — через 4–8 часов, в 5,4% — через 9 часов и более, в 5,4% — через 3–9 минут; после внутримышечного введения — 0,6 часа (минимальное время 3 минуты, максимальное — 3 часа): в 40% — через 3 минуты, в 40% — через 10–15 минут, в 20% — через 1 час и более. ПЛГКА+К после перорального применения развивалась в 3,2 раза медленнее, чем после внутримышечного введения ( $p < 0,01$ , U-тест).

Пациенты с ПЛГКА+К ( $n=67$ ) перенесли более 197 реакций (1 реакцию — 11 пациентов, 2 — 18, 3 — 7, 4 — 5, 5 — 2, 6 — 3, 10 — 1, более 3 — 4, более 5 — 9,



**Рис. 1.** Распределение по полу и возрасту в группе пациентов с перекрёстной лекарственной гиперчувствительностью и сопутствующей хронической крапивницей ( $n=67$ ).

**Fig. 1.** Group of patients with cross-drug hypersensitivity with concomitant chronic urticaria: distribution of patients by sex and age ( $n=67$ ).

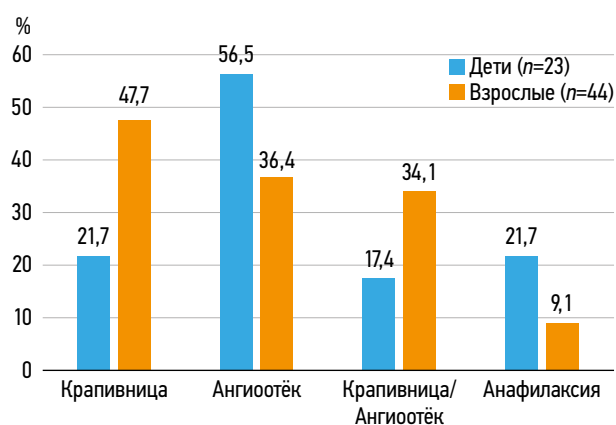
более 10 — 1). Таким образом, одна реакция ПЛГКА+К отмечена у 16,4% пациентов, тогда как у 83,6% зарегистрировано более одной реакции.

Сопутствующая хроническая крапивница до первой реакции ПЛГКА к НПВП была отмечена у 42 (66,7%) пациентов (женщины — 30, мужчины — 12), после первой реакции ПЛГКА к НПВП — у 21 (33,3%) пациента (женщины — 17, мужчины — 4), у 4 женщин отсутствуют данные о том, как развивалась ПЛГКА — до или после возникновения хронической крапивницы. Таким образом, сопутствующая хроническая крапивница до развития ЛГ к НПВП возникала в 2 раза чаще, чем после развития ЛГ к НПВП.

При ПЛГКА+К наблюдались следующие клинические проявления первой и последующих реакций: у детей — ангиоотёк (56,5%), крапивница (21,7%), анафилаксия (21,7%), крапивница/ангиоотёк (17,4%); у взрослых — крапивница (47,7%), ангиоотёк (36,4%), крапивница/ангиоотёк (34,1%), анафилаксия (9,1%); рис. 2.

Анализируя НПВП-триггеры ПЛГКА+К, выделены следующие лекарственные препараты: метамизол — 61,2% случаев (дети — 60,9%, взрослые — 61,4%), производные пропионовой кислоты — 44,7% (дети — 52,2%, взрослые — 40,9%), ацетилсалициловая кислота — 40,3% (дети — 30,4%, взрослые — 45,5%), парацетамол — 14,9% (дети — 17,4%, взрослые — 13,6%), НПВП (название неизвестно) — 12,0% (дети — 8,7%, взрослые — 13,6%), производные гетероарилуксусной кислоты — 9,0% (дети — 21,7%, взрослые — 2,3%), нимесулид — 4,5% (взрослые — 6,8%), производные фенилуксусной кислоты — 3,0% (дети — 4,4%, взрослые — 2,3%), оксикамы (лорноскикам) — 1,5% (взрослые — 2,3%); рис. 3.

Пациентам, подписавшим информированное добровольное согласие, проведён провокационный дозируемый тест с селективными и преимущественно селективными ингибиторами ЦОГ-2 (целекоксиб, мелоксикам, нимесулид)



**Рис. 2.** Клинические проявления в группе перекрёстной лекарственной гиперчувствительности с сопутствующей хронической крапивницей к нестероидным противовоспалительным препаратам ( $n=67$ ).

**Fig. 2.** Clinical manifestations in a group of cross-drug hypersensitivity with concomitant chronic urticaria to non-steroidal anti-inflammatory drugs ( $n=67$ ).

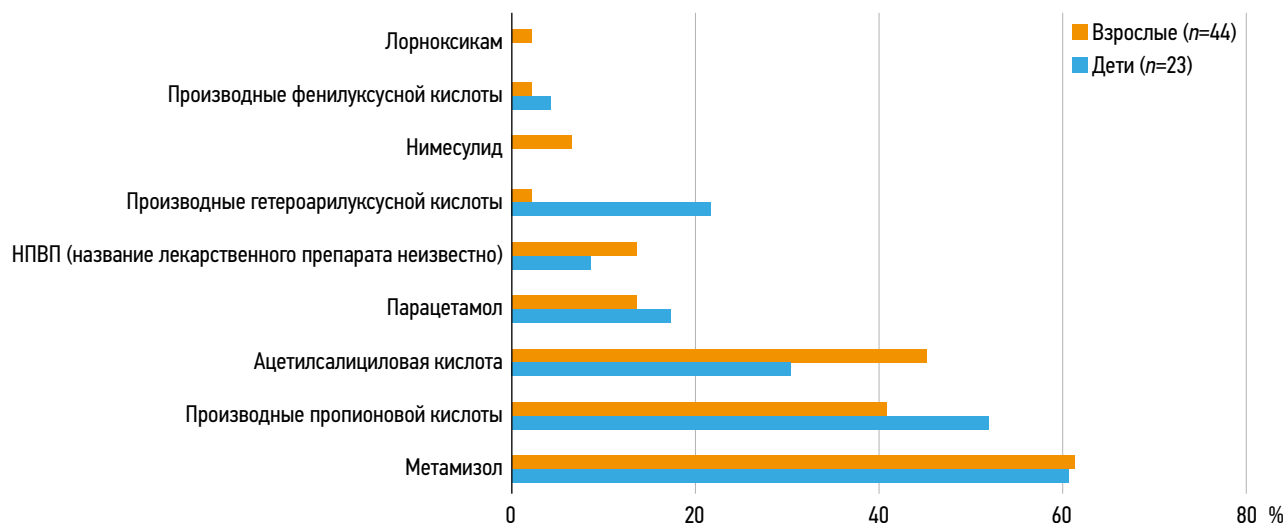


Рис. 3. Нестероидные противовоспалительные препараты-триггеры при перекрёстной лекарственной гиперчувствительности с сопутствующей хронической крапивницей ( $n=67$ ).

Fig. 3. Non-steroidal anti-inflammatory drugs-triggers in cross-drug hypersensitivity with associated chronic urticaria ( $n=67$ ).

и парацетамолом. Результат провокационного теста с целекоксибом был отрицательным у 31 (100%) пациента; с мелоксикамом — у 29 (93,6%), положительным — у 1, сомнительным — у 1; с нимесулидом — отрицательным у 29 (93,6%), сомнительным у 2; с парацетамолом — отрицательным у 35 (100%). Если парацетамол или нимесулид были причинно-значимыми лекарственными препаратами, провокационное дозируемое тестирование с ними не проводилось. Таким образом, при ПЛГКА+К в результате провокационного тестирования переносимость коксибов отмечена в 100% случаев, мелоксикама и нимесулида — в 93,6%, парацетамола — в 100%. Однако необходимо учитывать, что парацетамол был вероятной причиной ПЛГКА+К в 14,9% случаев, нимесулид — в 4,5%, лорноксикам — в 1,5%.

Следует отметить, что у пациентов с ПЛГКА+К была выявлена лекарственная аллергия и на другие группы лекарственных препаратов ( $n=5$ ): у 1 — крапивница на йопромид, у 1 — крапивница на цефтриаксон, у 1 — макулопапулёзная экзантема на йодиксанол, у 1 — макулопапулёзная экзантема на аминопенициллины, у 1 — контактный аллергический дерматит на кетопрофен.

### Результаты группы ПЛГКА-К

ПЛГКА без сопутствующей хронической крапивницы выявлена у 60 пациентов (женщин — 40, мужчин — 20, соотношение 2:1, средний возраст дебюта ЛГ к НПВП —  $26,33 \pm 24,96$  года [минимальный возраст 3 года, максимальный — 86 лет], Ме 20,5,  $Q_1-Q_3$ : 10,5–38,8). Распределение по возрастным группам: дети (0–17 лет) — 17 (29,5%; девочек — 11, мальчиков — 6), 18 лет и старше — 43 (71,7%; женщин — 29, мужчин — 14), из них 18–30 лет — 20 (женщин — 12, мужчин — 8), 31 год – 40 лет — 11 (женщин — 8, мужчин — 3), 41 год – 50 лет — 8 (женщин — 6, мужчин — 2), 51 год – 60 лет — 2 (женщин — 1, мужчин — 1), старше 60 лет — 2 женщины (рис. 4).

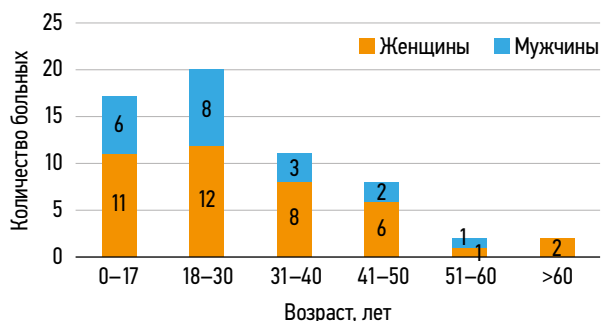


Рис. 4. Распределение по полу и возрасту в группе пациентов с перекрёстной лекарственной гиперчувствительностью без сопутствующей хронической крапивницы ( $n=60$ ).

Fig. 4. Group of patients with cross-drug hypersensitivity without concomitant chronic urticaria: distribution of patients by sex and age ( $n=60$ ).

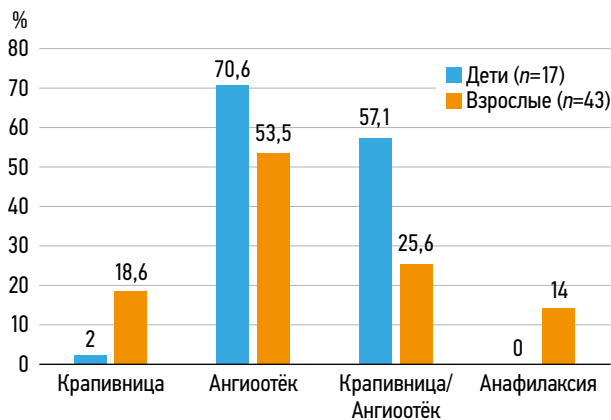
Таким образом, ПЛГКА-К развивается в 1,7 раза чаще у женщин, чем у мужчин. Статистически значимой разницы в возрасте дебюта ПЛГКА-К у женщин (Ме 27,0 лет) и мужчин (Ме 24,0 года) не выявлено ( $p > 0,05$ , U-тест). Сопутствующая атопия выявлена у 18 (30,0%) пациентов.

Среднее время развития реакции после перорального применения — 1,22 часа (минимальное время 3 минуты, максимальное — 10 часов): в 53,5% случаев реакция развилась через 10–30 минут, в 19,6% — через 1–3 часа, в 14,3% — через 3–5 минут, в 8,9% — через 4–8 часов, в 3,6% — через 9 часов и более; после внутримышечного введения — 0,5 часа (минимальное время 3 минуты, максимальное — 1 час). ПЛГКА-К после перорального применения развивалась в 2,4 раза медленнее, чем при внутримышечном введении ( $p < 0,05$ , U-тест).

Пациенты с ПЛГКА-К ( $n=60$ ) перенесли более 231 реакции (1 реакция — у 5, 2 — у 11, 3 — у 18, 4 — у 8, 5 — у 1, 6 — у 1, более 1 — у 6, более 3 — у 7, более 5 — у 4, более 10 — у 2, более 40 — у 1). Таким образом, единичная реакция ПЛГКА-К была зарегистрирована только у 8,3% пациентов, более одной реакции — у 91,7%.

При ПЛГКА-К отмечены следующие клинические проявления первой и последующих реакций: у детей — ангиоотёк (70,6%), крапивница/ангиоотёк (57,1%), крапивница (11,8%), у взрослых — ангиоотёк (53,5%), крапивница/ангиоотёк (25,6%), крапивница (18,6%), анафилаксия (14,0%); рис. 5.

Спектр НПВП-триггеров, вызывающих ПЛГКА-К, был следующим: ацетилсалициловая кислота — 66,7% (дети — 70,6%, взрослые — 65,1%), метамизол — 60,0% (дети — 64,7%, взрослые — 58,1%), производные пропионовой кислоты — 55% (дети — 64,7%, взрослые — 51,2%), парацетамол — 16,7% (дети — 17,7%, взрослые — 16,3%), производные гетероарилуксусной кислоты — 15% (дети — 5,9%, взрослые — 18,6%), производные фенилуксусной кислоты — 8,3% (взрослые — 11,6%), НПВП (название неизвестно) — 8,3% (дети — 5,9%,



**Рис. 5.** Клинические проявления в группе перекрёстной лекарственной гиперчувствительности без сопутствующей хронической крапивницы к нестероидным противовоспалительным препаратам ( $n=60$ ).

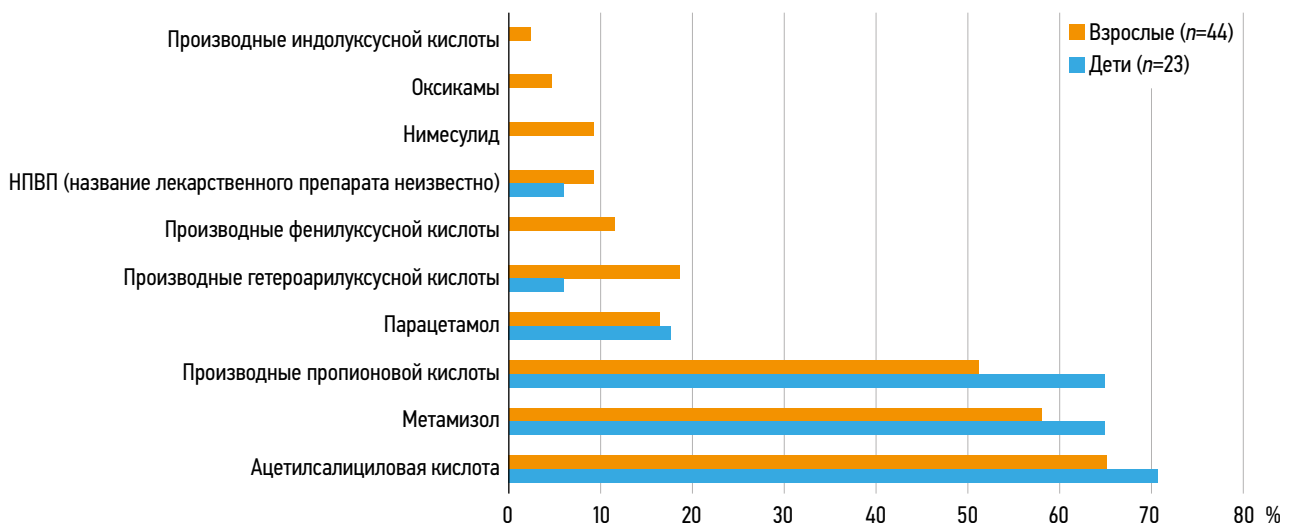
**Fig. 5.** Clinical manifestations in the cross-drug hypersensitivity group without concomitant chronic urticaria to non-steroidal anti-inflammatory drugs ( $n=60$ ).

взрослые — 9,3%), нимесулид — 6,7% (взрослые — 9,3%), оксикамы (мелоксикам) — 3,3% (взрослые — 4,7%), производные индолуксусной кислоты — 1,7% (взрослые — 2,3%); рис. 6.

Пациентам, подписавшим информированное добровольное согласие, был проведён провокационный дозируемый тест с селективными и преимущественно селективными ингибиторами ЦОГ-2 (целекоксиб, мелоксикам, нимесулид) и парацетамолом. Результат провокационного дозируемого тестирования с целекоксибом был отрицательным у 32 (100%) пациентов; с мелоксикамом — отрицательным у 31 (96,9%), положительным у 1; с нимесулидом — отрицательным у 30 (96,8%), положительным у 1; с парацетамолом — отрицательным у 39 (97,5%), положительным у 1. Если парацетамол, мелоксикам или нимесулид были причинно-значимыми лекарственными препаратами, провокационное дозируемое тестирование с ними не проводилось. Таким образом, при ПЛГКА-К в результате провокационного теста переносимость коксибов отмечена в 100% случаев, мелоксикама — в 96,9%, нимесулида — в 96,8%, парацетамола — в 97,5%. В то же время парацетамол был причиной ПЛГКА-К в 16,7% случаев, нимесулид — в 6,7%, мелоксикам — в 3,3%.

Следует отметить, что у пациентов с ПЛГКА-К выявлена также лекарственная аллергия на другие группы лекарственных препаратов ( $n=6$ ): у 2 — крапивница на йодсодержащие рентгеноконтрастные вещества (1 — амидотризоат, 1 — йомепрол), у 1 — анафилаксия на введение амидотризоата, у 1 — макулопапулёзная экзантема на аминопенициллины, у 1 — генерализованная экзантема на введение вакцины (ЭпиВакКорона), у 1 — фиксированная лекарственная эритема на сульфаниламиды; у 1 пациентки выявлен системный мастоцитоз.

В табл. 2 представлена характеристика пациентов с ПЛГКА+К и ПЛГКА-К.



**Рис. 6.** Нестероидные противовоспалительные препараты-триггеры при перекрёстной лекарственной гиперчувствительности без сопутствующей хронической крапивницы ( $n=60$ ).

**Fig. 6.** Non-steroidal anti-inflammatory drugs-triggers in cross-drug hypersensitivity without concomitant chronic urticaria ( $n=60$ ).



**Таблица 2.** Характеристика пациентов с перекрёстной лекарственной гиперчувствительностью к нестероидным противовоспалительным препаратам по группам исследования ( $n=127$ )**Table 2.** Characteristics of patients with cross-drug hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs by study group ( $n=127$ )

Показатель	ПЛГКА+К ( $n=67$ )		ПЛГКА-К ( $n=60$ )		ОШ (ДИ 95%) Дети	ОШ (ДИ 95%) Взрослые
	Дети ( $n=23$ )	Взрослые ( $n=44$ )	Дети ( $n=17$ )	Взрослые ( $n=43$ )		
Пол, $n$ (%)						
• женский	11 (47,8)	40 (90,9)	11 (64,7)	29 (67,4)	0,5 (0,138–1,813)	4,828* (1,440–6,184)
• мужской	12 (52,2)	4 (9,1)	6 (35,3)	14 (32,6)	2,0 (0,552–7,251)	0,207* (0,062–0,694)
Атопия, $n$ (%)						
	9 (39,1)	13 (29,6)	6 (35,3)	12 (27,9)	1,179 (0,321–4,326)	1,083 (0,428–2,744)
Клинические проявления, $n$ (%)						
• ангиоотёк	13 (56,5)	16 (36,4)	12 (70,6)	23 (53,5)	0,464 (0,135–1,600)	0,435* (0,193–0,978)
• крапивница	5 (21,7)	21 (47,7)	2 (11,8)	11 (25,6)	0,180 (0,032–1,003)	2,018 (0,851–4,786)
• крапивница/ ангиоотёк	4 (17,4)	15 (34,1)	4 (23,5)	8 (18,6)	0,609 (0,131–2,831)	1,829 (0,699–4,789)
• анафилаксия	5 (21,7)	4 (6,8)	0	6 (14,0)	-	0,538 (0,143–2,034)
Нестероидный противовоспалительный препарат-триггер, $n$ (%)						
• метамизол	14 (60,9)	27 (61,4)	11 (64,7)	25 (58,1)	1,150 (0,449–2,945)	1,562 (0,822–2,968)
• ацетилсалициловая кислота	7 (30,4)	20 (45,5)	12 (70,6)	28 (65,1)	0,414 (0,144–1,190)	0,884 (0,456–1,716)
• производные пропионовой кислоты	12 (52,2)	18 (40,9)	11 (64,7)	22 (51,2)	0,926 (0,354–2,419)	1,057 (0,524–2,134)
• производные гетероарилуксусной кислоты	5 (21,7)	1 (2,3)	1 (5,9)	8 (18,6)	4,750 (0,530–42,548)	0,155 (0,019–1,269)
• нимесулид	0	3 (6,8)	0	4 (9,3)	-	0,956 (0,208–4,396)
• производные фенилуксусной кислоты	1 (4,4)	1 (2,3)	0	5 (11,6)	-	0,246 (0,028–2,151)
• оксикамы	0	1 (2,3)	0	2 (4,7)	-	0,634 (0,057–7,116)
• производные индолуксусной кислоты	0	0	0	1 (2,3)	-	-
• НПВП (название неизвестно)	2 (8,7)	6 (13,6)	1 (5,9)	4 (9,3)	1,767 (0,154–0,275)	1,987 (0,542–7,286)
• парацетамол	4 (17,4)	6 (13,6)	3 (17,7)	7 (16,3)	1,171 (0,245–5,585)	1,102 (0,356–3,413)

*Примечание.* \* Показатель отношения шансов (ОШ) клинически значим. ПЛГКА+К / ПЛГКА-К — перекрёстная лекарственная гиперчувствительность, проявляющаяся крапивницей/ангиоотёком, анафилаксией, с сопутствующей хронической крапивницей/без неё; НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты.

*Note.* \* The odds ratio (OR) is clinically significant. ПЛГКА+К / ПЛГКА-К — cross-drug hypersensitivity manifested by urticaria/angioedema, anaphylaxis, with/without concomitant chronic urticaria; НПВП — non-steroidal anti-inflammatory drugs.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Резюме основного результата исследования

В ходе проведённого исследования изучены характеристики реакций ПЛГКА. Отмечено, что ПЛГКА является самым частым проявлением ЛГ немедленного типа к НПВП. Установлены половозрастная структура пациентов, медиана возраста дебюта заболевания, клинические проявления, характерные для двух выделенных фенотипов ПЛГКА — ПЛГКА+К и ПЛГКА-К. Выявлены основные НПВП-триггеры. Определены НПВП с наибольшим профилем безопасности.

### Обсуждение основного результата исследования

По нашим данным, наиболее часто ЛГ немедленного типа к НПВП проявляется в виде ПЛГ (70,9%), среди которых ПЛГКА отмечена в 75,6% случаев. Таким образом, ПЛГКА является самым частым проявлением ЛГ немедленного типа к НПВП, что показано и в других исследованиях [3, 5, 16].

Согласно проведённым ранее исследованиям, у женщин ПЛГКА развивается чаще, чем у мужчин [7, 8], что показано и в нашей работе. Мы выделили фенотипы ПЛГКА с сопутствующей хронической крапивницей и без неё, и в этих группах отметили различие в соотношении женщин и мужчин как при ПЛГКА+К (3,2:1), так и ПЛГКА-К (2:1), с преобладанием лиц женского пола.

В возрасте дебюта ЛГ к НПВП между ПЛГКА+К и ПЛГКА-К статистически значимой разницы не выявлено ( $p > 0,05$ , критерий Вилкоксона), при этом дебют ПЛГКА+К у женщин отмечен в более позднем возрасте (Me 32,0 года), чем у мужчин (Me 16,0 лет) ( $p < 0,01$ , U-тест). При ПЛГКА-К статистически достоверной разницы в возрасте дебюта у мужчин и женщин не выявлено.

Отмечено, что у мужчин ПЛГКА+К (Me 16,0 лет) манифестирует раньше, чем ПЛГКА-К (Me 24,0 года) ( $p = 0,01$ , U-тест). У женщин ПЛГКА+К манифестирует позже (Me 32,0 года), чем ПЛГКА-К (Me 27,0 лет) (статистически недостоверно,  $p > 0,05$ , U-тест). У женщин ПЛГКА+К встречается достоверно чаще (в 4,8 раза), чем ПЛГКА-К, при этом у мужчин ПЛГКА-К встречается достоверно чаще (в 4,8 раза), чем ПЛГКА+К. У детей подобной тенденции не выявлено.

Сенсибилизация к ингаляционным аллергенам в группах ПЛГКА+К и ПЛГКА-К встречается примерно в одинаковом проценте случаев как у детей (35,3–39,1%), так и у взрослых (27,9–29,6%).

Характерной особенностью ПЛГКА, как и ЛГ немедленного типа к НПВП в целом, являются повторные реакции, которые в данной выборке пациентов отмечены в 83,6–91,7% случаев.

Отмечено также, что реакция после перорального приёма НПВП при ПЛГКА+К развивается в 3,2 раза медленнее, чем при внутримышечном введении, тогда как при ПЛГКА-К реакция развивается в 2,4 раза медленнее. Статистически

достоверной разницы во времени развития реакции после перорального приёма лекарственных препаратов в обеих группах не выявлено ( $p > 0,05$ , U-тест). Большинство реакций (в среднем 56,2%) после перорального приёма развивается через 10–30 минут, но следует подчеркнуть, что в ряде случаев (4,5%) реакция развивается более чем через 10 часов.

Учитывая клинические проявления ПЛГКА, отмечено, что 134 реакции проявлялись в виде крапивницы и/или ангиоотёка, 15 — в виде анафилаксии (соотношение 8,9:1), т.е. более лёгкие проявления встречались примерно в 9 раз чаще. У детей в группах ПЛГКА+К и ПЛГКА-К основным клиническим проявлением гиперчувствительности является ангиоотёк (56,5 и 70,6% соответственно). Риск развития ангиоотёка у детей в 2 раза выше, чем у взрослых. Наиболее частым проявлением ПЛГКА+К у взрослых является крапивница (47,7%), тогда как при ПЛГКА-К — ангиоотёк (53,5%), при этом риск развития ангиоотёка у взрослых достоверно ниже в группе ПЛГКА-К.

Показано, что основными лекарственными препаратами, вызывающими ПЛГКА, являются метамизол, ацетилсалициловая кислота и производные пропионовой кислоты [11–13]. Результаты нашего исследования согласуются с этими данными. Отмечено, что у детей, как и у взрослых, самыми частыми НПВП-триггерами были метамизол (77; 60,6%), ацетилсалициловая кислота (67; 52,8%) и производные пропионовой кислоты (63; 49,6%). Обращает на себя внимание, что 10,2% пациентов не могли указать конкретный лекарственный препарат, на который была реакция.

ПЛГКА к НПВП, по данным фармакологического анамнеза, отмечена к парацетамолу в 15,8% случаев, к нимесулиду — в 5,6%. ПЛГКА к мелоксикаму отмечена только при ПЛГКА-К — 3,3%. Реакций ПЛГКА к коксибам не отмечено.

После проведённого провокационного дозируемого тестирования с целекоксибом, нимесулидом, мелоксикамом, парацетамолом (если эти препараты не являлись триггерами ЛГ по анамнезу) данных за ЛГ к целекоксибу не получено ни у одного из пациентов, ЛГ к парацетамолу выявлена в 2,5% случаев (только при ПЛГКА-К), к мелоксикаму — в 5,3%, к нимесулиду — в 4,8%.

### Ограничения исследования

Отсутствие данных о частоте применения НПВП ограничивает возможность экстраполировать полученные результаты на общую популяцию.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные позволяют расширить представления о реакциях ПЛГ к НПВП, проявляющихся в виде крапивницы и/или ангиоотёка, анафилаксии. Выявлен большой процент повторных реакций, но обнадеживает то, что при данном виде ЛГ тяжёлые проявления ПЛГКА в виде анафилаксии встречаются значительно реже, чем крапивница и ангиоотёк.

Продemonстрировано, что ПЛГКА+К у мужчин дебютирует раньше, чем у женщин, при этом у женщин чаще развивается ПЛГКА+К, у мужчин — ПЛГКА-К.

В нашем исследовании показано, что селективные ингибиторы ЦОГ-2 и парацетамол относятся к лекарственным препаратам с наименьшим риском развития ЛГ при ПЛГКА.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Т.Н. Мясникова — концепция и дизайн исследования, формирование групп пациентов с лекарственной гиперчувствительностью к НПВП, тестирование пациентов

с НПВП, оценка результатов, обзор литературы, написание текста и редактирование статьи; Т.В. Некрасова — обзор литературы, написание статьи; Т.С. Романова — обследование пациентов с лекарственной гиперчувствительностью к НПВП; Т.В. Латышева, В.В. Смирнов — редактирование статьи.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Authors' contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. Т.Н. Мясникова — concept and design of the study, formation of groups of patients with drug hypersensitivity to NSAIDs, performance of drug provocation tests with NSAIDs, evaluation of the results, literature review, writing and editing; Т.В. Некрасова — literature review, writing; Т.С. Романова — examination of patients with drug hypersensitivity to NSAIDs; Т.В. Латышева, В.В. Смирнов — editing.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Brune K., Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs // *J Pain Res*. 2015. Vol. 8. P. 105–118. doi: 10.2147/JPR.S75160
2. Miniello A., Casella R., Loverre D., et al. An update on nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced urticaria // *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2023. Vol. 24, N 8. P. 885–895. doi: 10.2174/1871530323666230907112453
3. Torres M.J., Barrionuevo E., Kowalski M., et al. Hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014. Vol. 34, N 3. P. 507–524. doi: 10.1016/j.jiac.2014.04.001
4. Doña I., Blanca-Lopez N., Torres M.J., et al. Drug hypersensitivity reactions: response patterns, drug involved, and temporal variations in a large series of patients // *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2012. Vol. 22, N 5. P. 363–371.
5. Kowalski M.L., Asero R., Bavbek S., et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *Allergy*. 2013. Vol. 68, N 10. P. 1219–1232. doi: 10.1111/all.12260
6. Blanca-Lopez N., Soriano V., Garcia-Martin E., et al. Nsaid-induced reactions: Classification, prevalence, impact, and management strategies // *J Asthma Allergy*. 2019. Vol. 12. P. 217–233. doi: 10.2147/JAA.S164806
7. Doña I., Blanca-López N., Cornejo-García J.A., et al. Characteristics of subjects experiencing hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs: Patterns of response // *Clin Exp Allergy*. 2011. Vol. 41, N 1. P. 86–95. doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03651.x
8. Özdemir E., Damadoğlu E., Karakaya G., et al. A new classification option for NSAID hypersensitivity: Kalyoncu classification // *Allergol Immunopathol*. 2022. Vol. 50, N 6. P. 122–127. doi: 10.15586/aei.v50i6.693
9. Cavkaytar O., Arik Yilmaz E., Karaatmaca B., et al. Different phenotypes of non-steroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity during childhood // *Int Arch Allergy Immunol*. 2015. Vol. 167, N 3. P. 211–221. doi: 10.1159/000438992
10. 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. Vol. 29, N 5. P. 469–480. doi: 10.1111/pai.12915
11. Demir S., Olgac M., Unal D., et al. Evaluation of hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs according to the latest classification // *Allergy*. 2015. Vol. 70, N 11. P. 1461–1467. doi: 10.1111/all.12689
12. Pérez-Sánchez N., Doña I., Bogas G., et al. Evaluation of subjects experiencing allergic reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs: Clinical characteristics and drugs involved // *Front Pharmacol*. 2020. Vol. 11. P. 1–10. doi: 10.3389/fphar.2020.00503
13. Sánchez-López J., Araujo G., Cardona V., et al. Food-dependent NSAID-induced hypersensitivity (FDNIH) reactions: Unraveling the clinical features and risk factors // *Allergy*. 2021. Vol. 76, N 5. P. 1480–1492. doi: 10.1111/all.14689
14. Calvo Campoverde K., Giner-Muñoz M.T., Martínez Valdez L., et al. [Hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs and tolerance to alternative drugs. (In Spanish)] // *An Pediatr*. 2016. Vol. 84, N 3. P. 148–153. doi: 10.1016/j.anpedi.2015.05.004
15. Воржева, И.И., Черняк, Б.А. Лекарственно-индуцированные крапивница и ангиоотёк // *Российский аллергологический журнал*. 2022. Т. 19, № 3. С. 346–366. EDN: CFBPQE doi: 10.36691/RJA1557
16. Thong B.Y. Nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity in the Asia-Pacific // *Asia Pac Allergy*. 2018. Vol. 8, N 4. P. e38. doi: 10.5415/apallergy.2018.8.e38

## REFERENCES

1. Brune K, Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pain Res*. 2015;8:105–118. doi: 10.2147/JPR.S75160
2. Miniello A, Casella R, Loverre D, et al. An update on nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced urticaria. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2023;24(8):885–895. doi: 10.2174/1871530323666230907112453
3. Torres MJ, Barrionuevo E, Kowalski M, et al. Hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34(3):507–524. doi: 10.1016/j.iac.2014.04.001
4. Doña I, Blanca-Lopez N, Torres MJ, et al. Drug hypersensitivity reactions: response patterns, drug involved, and temporal variations in a large series of patients. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2012;22(5):363–371.
5. Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy*. 2013;68(10):1219–1232. doi: 10.1111/all.12260
6. Blanca-Lopez N, Soriano V, Garcia-Martin E, et al. NSAID-induced reactions: Classification, prevalence, impact, and management strategies. *J Asthma Allergy*. 2019;12:217–233. doi: 10.2147/JAA.S164806
7. Doña I, Blanca-López N, Cornejo-García JA, et al. Characteristics of subjects experiencing hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs: Patterns of response. *Clin Exp Allergy*. 2011;41(1):86–95. doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03651.x
8. Özdemir E, Damadoğlu E, Karakaya G, et al. A new classification option for NSAID hypersensitivity: Kalyoncu classification. *Allergol Immunopathol*. 2022;50(6):122–127. doi: 10.15586/aei.v50i6.693
9. Cavkaytar O, Arik Yilmaz E, Karaatmaca B, et al. Different phenotypes of non-steroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity during childhood. *Int Arch Allergy Immunol*. 2015;167(3):211–221. doi: 10.1159/000438992
10. 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(5):469–480. doi: 10.1111/pai.12915
11. Demir S, Olgac M, Unal D, et al. Evaluation of hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs according to the latest classification. *Allergy*. 2015;70(11):1461–1467. doi: 10.1111/all.12689
12. Pérez-Sánchez N, Doña I, Bogas G, et al. Evaluation of subjects experiencing allergic reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs: Clinical characteristics and drugs involved. *Front Pharmacol*. 2020;11:1–10. doi: 10.3389/fphar.2020.00503
13. Sánchez-López J, Araujo G, Cardona V, et al. Food-dependent NSAID-induced hypersensitivity (FDNIH) reactions: Unraveling the clinical features and risk factors. *Allergy*. 2021;76(5):1480–1492. doi: 10.1111/all.14689
14. Calvo Campoverde K, Giner-Muñoz MT, Martínez Valdez L, et al. [Hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs and tolerance to alternative drugs. (In Spanish)]. *An Pediatr*. 2016;84(3):148–153. doi: 10.1016/j.anpedi.2015.05.004
15. Vorzheva II, Chernyak BA. Drug-induced urticaria and angioedema. *Russ J Allergy*. 2022;19(3):346–366. EDN: CFBPQE doi: 10.36691/RJA1557
16. Thong BY. Nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity in the Asia-Pacific. *Asia Pac Allergy*. 2018;8(4):e38. doi: 10.5415/apallergy.2018.8.e38

## ОБ АВТОРАХ

### \* Некрасова Татьяна Вадимовна;

адрес: Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24;  
ORCID: 0009-0002-4837-6624;  
e-mail: loriley@mail.ru

### Мясникова Татьяна Николаевна, канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0001-8491-195X;  
eLibrary SPIN: 4684-3112;  
e-mail: t\_miasnikova@mail.ru

### Романова Татьяна Сергеевна, канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0003-3350-3811;  
eLibrary SPIN: 8027-8625;  
e-mail: ts\_romanova@mail.ru

### Смирнов Валерий Валерьевич, д-р фарм. наук, профессор;

ORCID: 0000-0002-8232-6682;  
eLibrary SPIN: 4171-3871;  
e-mail: vall@mail.mipt.ru

### Латышева Татьяна Васильевна, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0003-1508-0640;  
eLibrary SPIN: 8929-7644;  
e-mail: tvlat@mail.ru

## AUTHORS' INFO

### \* Tatiana V. Nekrasova;

address: 24 Kashirskoe shosse, 115478 Moscow, Russia;  
ORCID: 0009-0002-4837-6624;  
e-mail: loriley@mail.ru

### Tatiana N. Myasnikova, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: 0000-0001-8491-195X;  
eLibrary SPIN: 4684-3112;  
e-mail: t\_miasnikova@mail.ru

### Tatiana S. Romanova, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: 0000-0003-3350-3811;  
eLibrary SPIN: 8027-8625;  
e-mail: ts\_romanova@mail.ru

### Valerii V. Smirnov, Dr. Sci. (Pharm.), Professor;

ORCID: 0000-0002-8232-6682;  
eLibrary SPIN: 4171-3871;  
e-mail: vall@mail.mipt.ru

### Tatiana V. Latysheva, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: 0000-0003-1508-0640;  
eLibrary SPIN: 8929-7644;  
e-mail: tvlat@mail.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author