

Nesteroidinių vaistų nuo uždegimo paūminta kvėpavimo takų liga

NSAID-EXACERBATED RESPIRATORY DISEASE

LAURA MALINAUSKIENĖ

VU MF Klinikinės medicinos institutas, Krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos klinika

Santrauka. Nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (NVNU) paūminta kvėpavimo takų liga (angl. *NSAID-exacerbated respiratory disease*, N-ERD) yra klinikinė būklė, kuriai būdingi nosies polipai, astma ir NVNU netoleravimas. Pagrindinis N-ERD mechanizmas yra sutrikęs arachidono rūgšties metabolizmo reguliavimas, dėl kurio vystosi nuolatinis eozinofilinis uždegimas viršutiniuose ir apatiniuose kvėpavimo takuose. N-ERD sergantiems pacientams pasireiškia nosies užburkimas, sunki hiposmija arba anosmija, tirštos išskyros iš nosies, taip pat apatinių kvėpavimo takų simptomai (kosulys, bronchų spazmas). N-ERD yra susijęs su sunkia astmos eiga, neretai reikalingas ilgalaikis sisteminių gliukokortikoidų vartojimas, daugybė endoskopinių sinusų operacijų. Galutinė N-ERD diagnozė nustatoma atliekant provokacinius testus su aspirinu, nes *in vitro* testas šiuo metu klinikinėje praktikoje neegzistuoja. Nepaisant įvairių gydymo metodų, pacientams, sergantiems N-ERD, simptomai dažnai pasikartoja. Pagrindinės N-ERD gydymo strategijos, be įprastinio gydymo, apima NVNU vengimą, desensibilizaciją aspirinui ir monokloninių antikūnų vartojimą. Veiksmingas N-ERD gydymas vis dar išlieka dideliu iššūkiu.

Reikšminiai žodžiai: nesteroidinių vaistų nuo uždegimo paūminta kvėpavimo takų liga, lėtinis rinosinusitas su polipais, padidėjęs jautrumas nesteroidiniams vaistams nuo uždegimo, provokacinis mėginys su aspirinu, desensibilizacija su aspirinu.

Summary. Nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-exacerbated respiratory disease (N-ERD) is a clinical condition characterized by nasal polyps, asthma, and intolerance to NSAIDs. The underlying mechanism of N-ERD involves an abnormal regulation of arachidonic acid metabolism, leading to persistent inflammation in the upper and lower airways and an exaggerated inflammatory response when NSAIDs are taken. Patients with N-ERD experience nasal symptoms such as congestion, reduced or complete loss of smell (hyposmia/anosmia), and nasal discharge, as well as lower airway symptoms, including coughing, shortness of breath, and chest tightness. N-ERD is associated with severe asthma, necessitating oral corticosteroid bursts, systemic corticosteroid dependence, and multiple endoscopic sinus surgeries. A definitive diagnosis is typically established through provocation tests with aspirin, as the *in vitro* test does not currently exist in clinical practice. Despite various treatment approaches, patients with N-ERD frequently experience symptom recurrence. The primary treatment strategies for N-ERD, beyond conventional therapy, include NSAID avoidance, aspirin desensitization, and the use of monoclonal antibodies. Addressing N-ERD effectively remains a significant challenge in the current medical landscape.

Keywords: Nonsteroidal anti-inflammatory drug-exacerbated respiratory disease, chronic rhinosinusitis with nasal polyps, hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin desensitization, provocation with aspirin.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1234>

ĮVADAS

Nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (NVNU) paūminta kvėpavimo takų liga (angl. *NSAID-exacerbated respiratory disease*, N-ERD) yra lėtinė eozinofilinė kvėpavimo takų liga, pasireiškianti pacientams, sergantiems astma ir (arba) lėtiniu rinosinusitu su nosies polipais, kuriems šių ligų simptomus paūmina NVNU, o ypač acetylsalicilo rūgštis (aspirinas). Jungtinėse Amerikos Valstijose (JAV) iki šiol liga vadinama aspirino paūminta kvėpavimo takų liga (angl. *aspirin-exacerbated respiratory disease*, AERD). Europoje vartojamas N-ERD terminas, pabrėžiantis, kad bet kuris NVNU gali ją sukelti.

Pirmą kartą ši liga kaip klinikinis atvejis aprašytas 1922 m. Fernando Vidalia straipsnyje ir sėkmingai

pamiršta iki 1968 m., kai M. Samteris ir R. F. Beersas aprašė kelis atvejus bei apibendrino simptomus kaip triadą [1]. Kurį laiką būklė taip ir vadinta – Samterio triada (astma, lėtinis rinosinusitas su nosies polipoze ir padidėjęs jautrumas aspirinui). Vėliau šio sindromo patofiziologija išsamiai nagrinėta pasaulinį pripažinimą pelnusių lenkų gydytojų alergologų A. Szczekliko ir M. Kowalskio, tačiau iki šiol išlieka nemažai iššūkių gydant šią patologiją. Gydytojai alergologai ir klinikiniai imunologai į problemą žiūri kaip į specifinį padidėjusį jautrumą NVNU, kuris nėra tipiška alergija (tiesiogiai neįtraukiama įgytoji imuninė sistema), gydytojui pulmonologui – tai sunkiai gydomos astmos fenotipas, o otorinolaringologui iššūkių kelia vis ataugantys nosies polipai ir polipozinis etmoiditas. Iki šiol

Pulmonologija ir alergologija

nėra būdų tai išgydyti, tačiau yra metodų, leidžiančių bent kiek suvaldyti šią patologiją.

Straipsnyje aptariama N-ERD epidemiologija, klinika, diagnostika ir galimi gydymo metodai.

PAPLITIMAS IR RIZIKOS VEIKSNIAI

Tikslus N-ERD paplitimas nežinomas (nėra konkretaus kodo pagal Tarptautinę statistinę ligų ir sveikatos sutrikimų klasifikaciją). Apklausų duomenimis, bendrojoje europiečių populiacijoje apie 1,8 proc. asmenų patiria kvėpavimo simptomus, pavartoję NVNU, o tarp sergančiųjų astma tokių pacientų yra 5–20 proc. [2–4]. Metaanalizė parodė, kad suaugusiems asmenims, sergantiems astma, N-ERD pasireiškia 5,5–12,4 proc., tačiau jeigu atliekami provokaciniai tyrimai su aspirinu, padidėjęs jautrumas aspirinui nustatomas 21 proc. sergančiųjų astma [5].

Kuo sunkesnė astmos eiga, tuo didesnė N-ERD tikimybė [2]. Jeigu kartu su astma pasireiškia lėtinis rinosinusitas su nosies polipais, N-ERD nustatoma iki 40 proc. sergančiųjų, esant sunkiai astmai – N-ERD randama net 78 proc. atvejų [6]. Įdomu, kad iki 15 proc. tokių pacientų nežino turintys padidėjusį jautrumą NVNU [7].

Nustatyti rizikos veiksniai susirgti N-ERD: šeiminė N-ERD anamnezė, lėtinis polipozinis rinosinusitas ir (arba) astma [7]. Nesutariama, ar atopija didina riziką atsirasti N-ERD, vis tik atrodytų, kad taip [2, 7]. Moterys N-ERD patiria dažniau ir eiga sunkesnė nei vyrams.

KLINIKA

Ūminė reakcija į NVNU

Pasireiškus N-ERD, NVNU sukelia viršutinių ir (arba) apatinių kvėpavimo takų simptomus dažniausiai per 30–180 min. po jų vartojimo. Paprastai reakcija prasideda nosies užburkimu ir (arba) rinorėja, vėliau atsiranda švokštimas, kosulys ir dusulys. Jeigu astma nekontroliuojama, simptomai gali vystytis labai greitai ir netgi baigtis mirtimi [2]. Daliai N-ERD pacientų išsivysto ir odos reakcija – staigus paraudimas, dilgėlinė ir (arba) virškinamojo trakto simptomai [2]. Simptomų pradžia ir sunkumas konkrečiam pacientui priklauso nuo suvartotos NVNU dozės. Pavyzdžiui, simptomus provokuojanti aspirino dozė gali būti nuo 10 iki 300 mg, tačiau nurodoma, kad 60 mg daugumai išprovokuos simptomus [8].

Svarbu prisiminti, kad padidėjęs jautrumas NVNU nėra dėl imunoglobulino E (IgE), todėl ūminę reakciją, kliniškai tapačią alerginei, gali sukelti ir pats pirmas vaisto pavartojimas.

Natūrali N-ERD eiga

Beveik visiems padidėjusio jautrumo NVNU reakcijos prasideda jau sergant astma arba nosies polipoze. Nėdidelei daliai padidėjusio jautrumo NVNU simptomai gali pasireikšti dar iki išsivystant astmai arba lėtiniam

rinosinusitui, tačiau vis tiek laiko atžvilgiu šios ligos yra labai artimos – po įvykusios NVNU sukeltos ūminės reakcijos per 1–5 metus išryškėja klinikiniai astmos arba lėtinio rinosinusito simptomai. Pagal N-ERD simptomų pasireiškimą anksčiausiai išsivysto lėtinis rinosinusitas (nors oficiali diagnozė dažnai atsiranda tik po astmos diagnozės), po 1–2 metų – astma ir tuomet padidėjęs jautrumas NVNU [6]. Paprastai N-ERD susergama 30–40 metų amžiuje, vidurkis – 34 metai. Nepaisant NVNU vengimo, lėtiniai kvėpavimo takų simptomai išlieka. Įdomu, kad atsiranda ir alkoholio netoleravimas – pavartojus alkoholinių gėrimų (ypač silpnų, pvz., raudonojo vyno), greitai atsiranda nosies ir bronchospazmo simptomų (75–83 proc. pacientų) [6, 9].

Astma ir N-ERD

Dauguma N-ERD pacientų serga vidutinio sunkumo ir sunkia astma, o lengva astma yra retenybė. Tarp N-ERD pacientų sunki astma sudaro apie 15 proc., o tai 2–3 kartus daugiau, lyginant su bendrąja astma sergančiųjų populiacija [10]. Taigi, padidėjęs jautrumas NVNU yra nepriklausomas sunkios astmos rizikos veiksnys [11]. Sergant N-ERD, dukart padidėja rizika, kad astmos eiga bus nekontroliuojama, 60 proc. dažniau kartojasi astmos priepuoliai, 80 proc. dažniau kreipiamasi į skubiosios pagalbos skyrius ir 40 proc. dažniau hospitalizuojama dėl astmos, lyginant su bendrąja astma sergančiųjų populiacija [2].

Lėtinis rinosinusitas ir N-ERD

Lėtinis rinosinusitas su nosies polipais (LRSNP) N-ERD sergantiems pacientams pirmiausia pasireiškia apsunkintu kvėpavimu per nosį, nuolatiniu nosies užburkimu, skausmu veide ir negausiomis tirštomis išskyromis per nosį arba užnosiniu nutekėjimu. Uoslės susilpnėjimas arba anosmija yra labai dažni ir klausimas apie uoslę patikimai padeda kliniškai įtarti N-ERD – teigiama predikcinė šio klausimo vertė siekia 80 proc. [12]. N-ERD pacientams dažniau reikalinga polipektomija ir simptomai sunkesni, lyginant su LRSNP, nesant padidėjusio jautrumo NVNU [12]. Po pirmos polipektomijos daugiau kaip vienam pacientui iš penkių prireiks pakartotinės operacijos penkerių metų laikotarpiu, o tai net penkis kartus dažniau, nei nesant N-ERD [13].

Rinoskopuojant arba atliekant nosies endoskopiją, stebima gleivinės edema, nosies polipai, mukopurulentinės išskyros, tačiau iš vaizdo neįmanoma nustatyti, ar LRSNP susijęs su padidėjusiu jautrumu NVNU [14]. Auksinis standartas vizualizacijai yra veido daubų kompiuterinė tomografija, o N-ERD patvirtinama provokaciniu mėginu su aspirinu.

N-ERD vaikams

Padidėjęs jautrumas NVNU vaikams taip pat galimas, tačiau gerokai rečiau nei suaugusiems. Padidėjęs

jautrumas NVNU nustatomas apie 5 proc. astma sergančių vaikų. Jiems dažnai kartu pasireiškia ir ekstrapulmoninių NVNU alergijos požymių: viduriavimas ir pilvo skausmas, išgėrus šių vaistų, dilgėlinė (angioedema) [15–17]. Taip pat vaikams dažniau pirma pasireiškia NVNU netoleravimo simptomai, o vėliau išsivysto astma ir (arba) LRSNP [16, 17]. Astma ne taip, kaip suaugusiųjų, gali būti ir lengva arba vidutinio sunkumo.

N-ERD PATOGENEZĖ

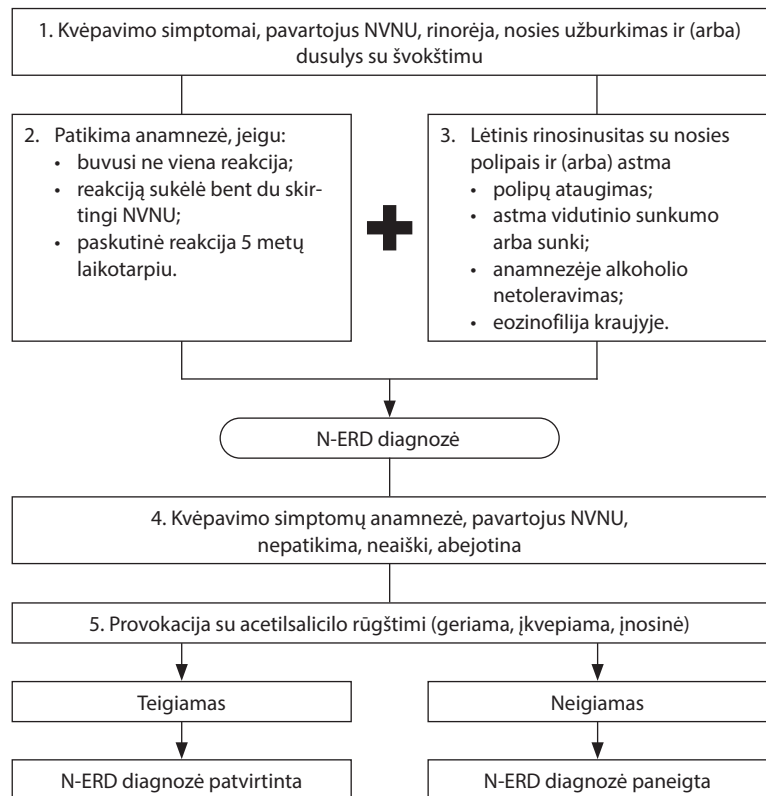
Žinoma, kad NVNU sukelia simptomus astma sergantiems pacientams, priklausomai nuo konkretaus NVNU stiprumo, slopinant prostaglandinų sintezę. NVNU sukeltos reakcijos pasireiškia dėl ciklo-oksigenazės 1 (COX-1), bet ne dėl COX-2 slopinimo [2, 20]. Manoma, kad prostaglandino E2 (PGE2) sintezės slopinimas, esant netoleravimui, aktyvuoja putliąsias ląsteles, bazofilus, eozinofilus ir trombocitus, jie gamina ir išskiria leukotrienus, PGD2, histaminą, triptazę ir kitus mediatorius, kurie atsakingi už klinikinius simptomus. Vis dar neišskus specifinis šių uždegiminių ląstelių aktyvavimo mechanizmas. Galbūt svarbu ir COX-1 afinitetas NVNU, PGE2 sintezės biocheminis defektas arba sutrikusi PGE2 receptorių funkcija [21].

N-ERD metu vystosi eozinofilinis T2 kvėpavimo takų uždegimas. Manoma, kad tai susiję su ciklo-oksigenazės ir lipooksigenazės kelių, metabolizuojant arachidono rūgštį, sutrikimais.

Nepaisant to, kad atrodo, jog N-ERD sukeltas maždaug numanomo kelio, išskiriami ir keli potipiai (N-ERD subendotipai), kurie skiriasi pagal eozinofilų skaičių periferiniame kraujyje, leukotrieno E4 (LTE4) koncentraciją šlapime ir pan. Šie subendotipai pasireiškia N-ERD fenotipiniais potipiais, pvz., kai kuriems pacientams tik vienas NVNU sukelia simptomus, o kitus jie gali toleruoti, kai kuriems kartu pasireiškia ir odos simptomai, ir pan. Tai toliau tyrinėjama bandant atrasti, kuris gydymo metodas labiausiai kokiam subendotipui tiktų (pvz., desensibilizacija su aspirinu arba biologiniai vaistai) [20, 21].

DIAGNOSTIKA

Kliniškai N-ERD galima diagnozuoti, jeigu suaugusiam asmeniui, sergančiam astma (pradėjusia jau suaugusiojo amžiaus) ir atsinaujinančia nosies polipoze, išgėrus NVNU, per 1–2 val. išsivysto nosies simptomai arba bronchų spazmas [2]. Tačiau, remiantis vien anamneze, galimas ir klaidingas pa-



1 pav. N-ERD diagnostikos algoritmas [2]

N-ERD – nesteroidinių vaistų nuo uždegimo paūminta kvėpavimo takų liga; NVNU – nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo.

didėjusio jautrumo NVNU diagnozavimas arba kaip tik nepakankamas šios būklės įvertinimas [22]. Taigi, diagnostiniai tyrimai yra labai informatyvūs, patvirtinant NERD (1 pav.).

Auksiniu standartu N-ERD diagnostikoje yra peroralinis provokacinis mėginys su acetilsalicilo rūgštimi (aspirinu) [2], tačiau galimas inhaliacinis arba įnosinis (vartojant lizino acetilsalicilo rūgštį) mėginys. Pastarųjų atlikimą sunkina paties preparato gavimas (lizino acetilsalicilo rūgštis nėra registruota Europos Sąjungoje), papildomos aparatūros (pvz., rinomanometro) poreikis. Provokacinio mėginio esmė – vis didėjančios vaisto dozės suvartojamas kas 30 min., stebint simptomus ir pokyčius spirometrijoje. Europos alergologų ir klinikinių imunologų akademijos (angl. *European Academy of Allergy and Clinical Immunology*, EAACI) sutarimu, bendra kumuliacinė aspirino dozė turėtų būti ne mažesnė kaip 500 mg, pageidautina 1 000 mg [23]. Mėginio metu pacientai stebimi dėl viršutinių ir apatinių kvėpavimo takų simptomų, kitų organų reakcijų (akių junginių paraudimo, eritemos, dilgėlinės, pilvo skausmų ir pan.) bei matuojamas forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę (angl. *forced expiratory volume in 1st second*, FEV₁). Mėginys teigiamas, jei FEV₁ sumažėja 20 proc. ir daugiau [23]. Peroralinio mėginio su aspirinu jautrumas yra 89 proc. o specifiskumas – 93 proc. [23].

Pulmonologija ir alergologija

Įnosinis provokacinis tyrimas mažiau jautrus nei peroralinis, bet saugesnis ir greitesnis. Jį ypač rekomenduojama atlikti pacientams, kuriems pasireiškia tik nosies simptomai, ir tiems, kam kontraindikuotinas peroralinis mėginys (pvz., dėl sunkios nekontroliuojamos astmos). Šio mėginio specifiškumas – 95,7 proc., o jautrumas – 86,7 proc. Neigiama predikcinė mėginio vertė siekia 78,6 proc., taigi, jeigu nosies provokacinis mėginys neigiamas, vis tiek rekomenduojama atlikti peroralinį provokacinį testą [23].

Prieš atliekant provokacinį mėginį su aspirinu, svarbu, kad paciento astma būtų stabili ir kontroliuojama, FEV₁ >70 proc. individualios normos.

Kontraindikacijos provokaciniam tyrimui su aspirinu:

- buvusios anafilaksinės reakcijos po NVNU (tuomet galimas įnosinis provokacinis testas);
- nekontroliuojama astma;
- FEV₁ < 70 proc.;
- lėtinis inkstų funkcijos nepakankamumas arba kraujavimas iš virškinamojo trakto anamnezėje;
- kvėpavimo takų infekcija arba astmos paūmėjimas 4 sav. iki numatomo mėginio;
- nėštumas;
- betaadrenoblokatorių vartojimas.

Ieškoma ir patikimų biožymenų, leidžiančių įtarti N-ERD. Vienas šiuo metu geriausiai ištirtų ir praktikoje prieinamų – LTE4 koncentracijos matavimas šlapime [6].

N-ERD GYDYMAS

Gydant N-ERD, reikia kelių specialistų konsultacijų, priklausomai nuo esančios patologijos – gydytojo pulmonologo, alergologo ir klinikinio imunologo bei otorinolaringologo.

Padidėjusio jautrumo NVNU kontrolė

Reikia griežtai vengti NVNU, kuriam jautrumas yra padidėjęs, ir kryžmiškai reaguojančių preparatų, todėl labai svarbus pacientų mokymas, suteikiant jiems informaciją apie konkrečius NVNU, kuriuos galima ir negalima vartoti.

Kryžminių reakcijų tikimybė, esant padidėjusiam jautrumui NVNU, priklauso nuo to, kaip stipriai jie slopina COX-1, taigi, reikia vengti visų stipriai COX-1 slopinamųjų preparatų, nepriklausomai nuo jų struktūros (1 lentelė).

Selektyvūs COX-2 inhibitoriai (koksibai) yra saugūs beveik visiems N-ERD pacientams. Silpnai COX-1 slopinamieji vaistai (pvz., paracetamolis iki 1 000 mg parai) arba selektyvūs COX-2 inhibitoriai (pvz., nimesulidas, meloksikamas) vartojami terapinėmis dozėmis dažniausiai nerea-

guoja kryžmiškai, tačiau, skiriant juos kaip alternatyvą, rekomenduojama atlikti provokacinį mėginį, stebint paciento būklę bent 3 val. po pavartotos paskutinės dozės [2].

Nors dieta be salicilatų pagerina nosies simptomus, gyvenimo kokybę, astmos kontrolę, tačiau manoma, kad dar stinga daugiau tai patvirtinančių geros metodologijos tyrimų.

Riebiosios rūgštys (daug omega 3 arba mažai omega 6) nedideliuose tyrimuose taip pat turėjo teigiamos įtakos kvėpavimo simptomams, sumažino LTE4 koncentraciją šlapime [6].

Dauguma NERD pacientų alkoholio netoleruoja, todėl rekomenduojama jo vengti.

Padidėjęs jautrumas NVNU gali sumažėti (t. y. padidėja slenkstinė dozė, kuriai esant išprovokuojami simptomai) vartojant leukotrienų antagonistus, omalizumabą arba ankstyvuojų pooperaciniu laikotarpiu po polipektomijos [4]. Mepolizumabas nepadidina tolerancijos NVNU [24]. Galbūt biologinio preparato ir desensibilizacijos aspirinu derinys galėtų būti dar veiksmingesnis gydymo metodas, bet kol kas trūksta klinikinių tyrimų rezultatų.

Astmos gydymas, esant N-ERD

Astma, esant N-ERD, gydoma įprastai. N-ERD pacientų astma dažniau būna sunkiai gydoma, nekontroliuojama, todėl reikėtų atidžiau vertinti gydymo veiksmingumą ir jį koreguoti.

Atrodytų, kad papildomas gydymas leukotrienų receptorių antagonistais (montelukastu, zileutonu) turėtų papildomos naudos šiai pacientų grupei, tačiau tyrimai rodo, kad taip nėra – jie nesuteikia papildomos naudos, lyginant su NVNU toleruojančiais sergančiais astma [2].

Biologiniai vaistai gali būti veiksmingi, gydant N-ERD. Nors N-ERD metu uždegimas kvėpavimo takuose eozinofilinis, nėra aiški eozinofilų patogeninė reikšmė. Specifiškai N-ERD populiacijoje mepolizumabas toks pats veiksmingas, gydant astmą, leidžia saugiai sumažinti sisteminių gliukokortikoidų

1 lentelė. NVNU klasės pagal ciklooksigenazės (COX) slopinimo stiprumą [2]

Stiprūs COX-1 inhibitoriai	Piroksikamas, indometacinas, sulindakas, tolmetinas, ibuprofenas, naproksenas, fenoprofenas, oksazoprinas, mefenamino rūgštis, flurbiprofenas, diflunisalis, ketoprofenas, diklofenakas, ketorolakas, etodolakas, nabumetonas, acetilsalicilo rūgštis
Silpni COX-1 inhibitoriai	Paracetamolis, salsalatas
Selektyvūs COX-2 inhibitoriai (mažos dozės) ir silpni COX-1 inhibitoriai (didelės dozės)	Nimesulidas, meloksikamas
Specifiniai COX-2 inhibitoriai	Celekoksibas, etorikoksibas, parekoksibas

COX-1 – ciklooksigenazė 1; COX-2 – ciklooksigenazė 2.

vartojimą, o tai labai svarbu, nes N-ERD yra rizikos veiksnys ilgalaikiam sisteminių gliukokortikoidų vartojimui [20].

Mepolizumabas, benralizumabas ir dupilumabas taip pat vienodai veiksmingi, gydant N-ERD su astma – visų šių preparatų klinikiniuose tyrimuose iki 30 proc. populiacijos buvo diagnozuota N-ERD [25]. Mepolizumabas sumažina LTE4 kiekį bei PGD2 metabolitų, IgE kiekį nosies sekrete. Pogrupių analizės duomenys rodo, kad, esant dideliame bendro IgE kiekiui, mepolizumabas mažiau veiksmingas, esant N-ERD [26].

Dupilumabas gali būti veiksmingas pacientams, kuriems nepasiteisino gydymas vaistais, veikiančiais prieš interleukiną 5 (IL-5) [26, 27]. Įdomu, kad, remiantis biožymenų tyrimais, pastebėta, kad dupilumabas gali atstatyti COX-1 inhibitorių toleravimą – tai patvirtina ir klininių atvejų aprašymai, nors praktikoje tikrai ne kiekvienam pacientui to galima tikėtis [28].

Omalizumabas be poveikio IgE, slopina ir sumažina šlapime esančių LTE4 kiekį bei PGD2 metabolitų kiekį, sukelia eozinofilų apoptozę [27]. Klinikiniai tyrimai rodo, kad omalizumabas padidina toleranciją aspirinui [29]. Atrodo, kad omalizumabas ypač veiksmingas, esant N-ERD ir alerginei (atopinei) astmai.

Lėtinio rinosinusito gydymas esant N-ERD

Esant N-ERD, LRSNP sunkiau pasiduoda gydymui tiek vaistais, tiek chirurgiškai. Remiantis gydymo sutarimais, galimas 2–3 sav. geriamųjų gliukokortikoidų kursas, siekiant suvaldyti išreikštus simptomus, kartu naudojant ir tęsiant dideles įnosinių gliukokortikoidų (pvz., flutikazono propionato 200 µg × 2 į kiekvieną nosies šnervę) dozes. Izotoniniai ir hipertotoniniai nosies plovimai (irigacija, dušas) taip pat naudingi.

Renkantis įnosinių gliukokortikoidų formą, lašai, o ne aerozoliai yra veiksmingesni, tačiau Lietuvoje sisteminiu poveikiu nepasižymičių įnosinių preparatų lašais nėra, tenka pacientus siųsti į artimiausias užsienio šalis.

Jeigu simptomai išlieka sunkūs, nekontroliuojami, gali padėti chirurginis gydymas. Chirurginis gydymas ir atstatytas normalus kvėpavimas per nosį palengvina ir astmos eigą, sumažina simptomus, tačiau, esant N-ERD, labai tikėtinas LRSNP atsinaujinimas, lyginant su tokiais pačiais pacientais, kuriems nėra N-ERD. Svarbu, kad po operacijos įnosiniai gliukokortikoidai ilgą laiką būtų vartojami ir toliau [2, 14].

Nors keli biologiniai preparatai yra registruoti LRSNP gydymui, atrodo, kad, esant N-ERD, dupilumabas veiksmingiausiai veikė LRSNP simptomus, objektyvius polipų vertinimo požymius, sumažino LTE4 kiekį šlapime jau per pirmą gydymo mėnesį [30, 31]. Šis jo poveikis ryškesnis, esant nosies polipams ir N-ERD, nei toleruojant NVNU. N-ERD sukelia ryškų eozinofilinį uždegimą, todėl taip pat stebėtas mepolizumabo poveikis gydant su N-ERD susijusią

nosies polipozę. Omalizumabas sumažina polipų atsinaujinimą po operacijos [32]. Ekonominės analizės duomenimis, kol kas veiksmingiausias ir ekonomiškai naudingiausias gydymas – endoskopinė sinusų operacija [33].

Kol kas nėra bendro sutarimo, ar biologinę terapiją reikia pradėti po, ar prieš polipektomiją [13].

Indikacijos biologinei LRSNP terapijai yra išreikšti T2 uždegimo biožymenys (eozinofilija kraujyje), sisteminių gliukokortikoidų poreikis, įnosinių gliukokortikoidų neveiksmingumas, ryškus uoslės susilpnėjimas arba anosmija ir astma [14].

Desensibilizacija su acetilsalicilo rūgštimi (aspirinu)

Desensibilizacijos su aspirinu veiksmingumas patvirtintas didelės imties ir placebo kontroliuotuose tyrimuose [2, 34]. Ji taikoma jau daugiau kaip 40 metų. Egzistuoja skirtingi desensibilizacijos protokoliai – kiekviena klinika, kurioje ši procedūra atliekama, pritaiko protokolus pagal save. Iš principo skiriamos mažos aspirino dozės (pvz., 40 mg, 80 mg, 160 mg ir 325 mg) kas 60–90 min., kol pacientas toleruoja 325 mg. Po desensibilizacijos palaikomoji aspirino dozė yra 650 mg du kartus per dieną ir sumažinama iki 325 mg du kartus per dieną [35]. Paskelbta duomenų, kad ir mažesnės dozės gali būti veiksmingos.

Svarbu, kad desensibilizacija turi būti atliekama prižiūrint gydytojui, nes didelė tikimybė, kad jos metu pacientas patirs tam tikrus simptomus.

Po desensibilizacijos gydymas aspirinu tęsiamas toliau: tolerancija, nutraukus aspiriną, greitai dingsta (per 48 val.) [35]. Nurodoma, kad desensibilizacijos poveikis labiausiai išryškėja po 6 mėn. Jeigu ji atliekama LRSNP atveju, ją rekomenduojama pradėti po operacijos praėjus 3–4 sav.

Remiantis sutarimais, po desensibilizacijos aspirinu daugumai pacientų sumažėja lėtinio rinosinusito simptomai, įnosinių gliukokortikoidų dozė, suretėja polipų atsinaujinimas ir sumažėja revizinių operacijų poreikis. Daliai pacientų taip pat palengvėja astmos simptomai ir pagerėja astmos kontrolė, tačiau poveikis astmai mažesnis nei LRSNP [2]. Vieno tyrimo JAV metu, per 30 mėn. stebėsenos net 91 proc. pacientų, sergančių LRSNP, nebuvo indikacijų pakartotinei operacijai po desensibilizacijos [36]. Neseniai paskelbtame tyrime nurodoma, kad per 52 sav. po desensibilizacijos aspirinu (palaikomoji dozė 650 mg) 82 proc. pacientų pagerėjo astmos ir LRSNP klinikiniai simptomai, FEV₁ padidėjo mažiausiai 100 ml, pagerėjo gyvenimo kokybė [19]. Moteriškoji lytis, išreikšti T2 uždegimo biožymenys ir didesnis ligos poveikis gyvenimo kokybei buvo susiję su geresniu desensibilizacijos poveikiu.

Veiksminga ilgalaikė palaikomoji aspirino dozė yra 300–1300 mg kasdien. Tai pakankamai didelė dozė ir

Pulmonologija ir alergologija

nepageidaujamų poveikių rizika (daugiausia virškinamojo trakto simptomai) siekia iki 34 proc. Dėl jų prireikia ir kitokių medikamentų (pvz., *Helicobacter pylori* eradikacija, protonų pompos inhibitorių), todėl paciento motyvacija ilgą laiką vartoti aspiriną gali būti ir trumpalaikė. Vieno tyrimo metu dėl nepageidaujamų aspirino poveikių apie 15 proc. desensibilizuotų pacientų negalėjo tęsti palaikomojo gydymo [31].

EAACI sutarime [2] nurodoma, kad indikacijos desensibilizacijai su aspirinu yra šios:

- rinosinusito simptomai (pvz., anosmija), kurių neveikia medikamentai;
- dažni nosies polipų ataugimai;
- siekiant išvengti nosies polipų ataugimų po operacijos;
- N-ERD ir sunkiai kontroliuojama astma, norint nutraukti ar sumažinti geriamųjų gliukokortikoidų dozę;
- kai yra N-ERD ir reikalingas ilgalaikis gydymas aspirinu dėl išeminės širdies ligos arba kitų sutrikimų;
- jeigu NVNU reikalingi lėtinių uždegiminių ligų (pvz., reumatoidinio artrito ir pan.) gydymui.

Desensibilizacija pagerina (bet visiškai neatstato) ir alkoholio toleranciją, bet tik jei vartojamos didelės aspirino dozės, todėl manoma, kad alkoholio sukeltos reakcijos labiau atspindi uždegimą, o ne tiesioginį COX-1 slopinimą [18].

IŠVADOS

N-ERD susijusi su sunkios eigos astma ir nosies simptomais, ypač suaugusiesiems. Šių pacientų atpažinimas, ankstyva gydymo korekcija, specifinės intervencijos padeda ne tik išvengti ūminių simptomų, tačiau pristabdo eozinofilinio uždegimo progresavimą ir tolesnę ligos sunkėjimą.

LITERATŪRA

1. **Samter M, Beers RF Jr.** Intolerance to aspirin. Clinical studies and consideration of its pathogenesis. *Ann Intern Med.* 1968;68(5):975-83.
2. **Kowalski ML, Agache I, Bavbek S, Bakirtas A, Blanca M, Bochenek G, et al.** Diagnosis and management of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease (N-ERD)-a EAACI position paper. *Allergy.* 2019;74(1):28-39.
3. **Makowska JS, Burney P, Jarvis D, Keil T, Tomassen P, Bislimovska J, et al.** Respiratory hypersensitivity reactions to NSAIDs in Europe: the global allergy and asthma network (GA(2) LEN). *Allergy.* 2016;71:1603-11.
4. **Haque R, White AA, Jackson DJ, Hopkins C.** Clinical evaluation and diagnosis of aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;148(2):283-91.
5. **Morales DR, Guthrie B, Lipworth BJ, Jackson C, Donnan PT, Santiago VH.** NSAID-exacerbated respiratory disease: a meta-analysis evaluating prevalence, mean provocative dose of aspirin and increased asthma morbidity. *Allergy.* 2015;70:828-35.
6. **Walters BK, Hagan JB, Divekar RD, Willson TJ, Stokken JK, Pinheiro-Neto CD, et al.** Aspirin-exacerbated respiratory disease and the unified airway: a contemporary review. *Otolaryngol Clin North Am.* 2023;56(1):107-24.
7. **Stevens WW, Peters AT, Hirsch AG, Nordberg CM, Schwartz**

- BS, Mercer DG, et al.** Clinical characteristics of patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps, asthma, and aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5:1061-70.
8. **Hope AP, Woessner KA, Simon RA, Stevenson DD.** Rational approach to aspirin dosing during oral challenges and desensitization of patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:406-10.
9. **Cardet JC, White AA, Barrett NA, Feldweg AM, Wickner PG, Savage J, et al.** Alcohol-induced respiratory symptoms are common in patients with aspirin exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2:208-13.
10. **Mascia K, Haselkorn T, Deniz YM, Miller DP, Bleecker ER, Borish L, et al.** Aspirin sensitivity and severity of asthma: evidence for irreversible airway obstruction in patients with severe or difficult-to-treat asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116:970-5.
11. **European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma.** The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. *Eur Respir J.* 2003;22:470-7.
12. **Mullol J, Picado C.** Rhinosinusitis and nasal polyps in aspirin-exacerbated respiratory disease. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2013;33:163-76.
13. **Hopkins C, Lund V.** Does time from previous surgery predict subsequent treatment failure in chronic rhinosinusitis with nasal polyps? *Rhinology.* 2021;59:277-83.
14. **Bachert C, Han JK, Wagenmann M, Hosemann W, Lee SE, Backer V, et al.** EUFOR EA Expert board meeting on uncontrolled severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) and biologics: definitions and management. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(1):29-36.
15. **Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, Blanca M, Blanca-Lopez N, Bochenek G, et al.** Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy.* 2013;68:1219-32.
16. **Cavkaytar O, Arik Yilmaz E, Karaatmaca B, Buyuktiryaki B, Sackesen C, Sekerel BE, et al.** Different phenotypes of non-steroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity during childhood. *Int Arch Allergy Immunol.* 2015;167:211-21.
17. **Tuttle KL, Schneider TR, Henrickson SE, Morris D, Abonia JP, Spergel JM, et al.** Aspirin-exacerbated respiratory disease: not always "adult-onset". *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4:756-8.
18. **Glicksman JT, Parasher AK, Doghramji L, Brauer D, Waldram J, Walters K, et al.** Alcohol-induced respiratory symptoms improve after aspirin desensitization in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2018;8:1093-7.
19. **Tyrak KE, Pajdzik K, Jakiela B, Kupryś-Lipińska I, Ćmiel A, Kacorzyc R, et al.** Biomarkers for predicting response to aspirin therapy in aspirin-exacerbated respiratory disease. *Clin Exp Allergy* 2021;51:1046-56.
20. **Stevens WW, Cahill KN.** Mechanistic and clinical updates in AERD: 2021-2022. *J Allergy Clin Immunol.* 2023;151(6):1448-56.
21. **Sokolowska M, Rovati GE, Diamant Z, Untermayr E, Schwarze J, Lukasik Z, et al.** Current perspective on eicosanoids in asthma and allergic diseases: EAACI Task Force consensus report, part I. *Allergy.* 2021;76(1):114-30.
22. **Stevenson DD, Kowalski ML.** An epidemic of over diagnosing drug allergies. *Allergy Asthma Proc.* 2014;35:92-4.
23. **Nizankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Mastalerz L, Swierczyńska M, Picado C, Scadding G, et al.** EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. *Allergy.* 2007;62:1111-8.
24. **Martin H, Barrett NA, Laidlaw T.** Mepolizumab does not prevent all aspirin-induced reactions in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease: a case series. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9:1384-5.
25. **Van Broeck D, Steelant B, Scadding G and Hellings PW.** Monoclonal antibody or aspirin desensitization in NSAID-exacerbated respiratory disease (N-ERD)? *Front Allergy.* 2023; 4:1080951.
26. **Wangberg H, Spierling B, Osuna L, White AA.** Appraisal of the realworld effectiveness of biologic therapies in

- aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10:478-84.
27. **Sehanobish E, Asad M, Jerschow E.** New concepts for the pathogenesis and management of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2022;22(1):42-8.
 28. **Picado C, Mullol J, Roca-Ferrer J.** Mechanisms by which dupilumab normalizes eicosanoid metabolism and restores aspirin-tolerance in AERD: A hypothesis. *J Allergy Clin Immunol.* 2023;151:310-3.
 29. **Hayashi H, Fukutomi Y, Mitsui C, Kajiwara K, Watai K, Kamide Y, et al.** Omalizumab for aspirin hypersensitivity and leukotriene overproduction in aspirin-exacerbated respiratory disease. A Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020; 201: 1488-98.
 30. **Oykhman P, Paramo FA, Bousquet J, Kennedy DW, Brignardello-Petersen R, Chu DK.** Comparative efficacy and safety of monoclonal antibodies and aspirin desensitization for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: A systematic review and network meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149(4):1286-95.
 31. **White AA, Woessner K, Simon R.** Aspirin-exacerbated respiratory disease: update on medical management. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2020;6(4):241-7.
 32. **Hayashi H, Fukutomi Y, Mitsui C, Kajiwara K, Watai K, Kamide Y, et al.** Omalizumab for aspirin hypersensitivity and leukotriene overproduction in aspirin-exacerbated respiratory disease: a randomized controlled trial. *Am J Resp Crit Care Med.* 2020;201(12):1488-98.
 33. **Parasher AK, Glikzman M, Segarra D, Lin T, Rudmik L, Quast T.** Economic evaluation of dupilumab versus endoscopic sinus surgery for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2022;12(6):813-20.
 34. **Kowalski ML, Wardzyńska A, Makowska JS.** Clinical trials of aspirin treatment after desensitization in aspirin-exacerbated respiratory disease. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2016;36:705-17.
 35. **Stevens WW, Jerschow E, Baptist AP, Borish L, Bosso JV, Buchheit KM, et al.** The role of aspirin desensitization followed by oral aspirin therapy in managing patients with aspirin-exacerbated respiratory disease: A Work Group Report from the Rhinitis, Rhinosinusitis and Ocular Allergy Committee of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(3):827-44.
 36. **Adappa ND, Ranasinghe VJ, Trope M, Brooks SG, Glickman JT, Parasher AK, et al.** Outcomes after complete endoscopic sinus surgery and aspirin desensitization in aspirin-exacerbated respiratory disease. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2018;8(1).