

# ASPIRININĖ ASTMA – ASTMOS KLINIKINIS VARIANTAS

**SANDRA RAGAIŠIENĖ, DOC. DR. BRIGITA ŠITKAUSKIENĖ**

KMU PULMONOLOGIJOS IR IMUNOLOGIJOS KLINIKA

**Reikšminiai žodžiai:** astma, aspirininė, NVNU, paracetamolis, COX-1.

**Santrauka.** Aspirininė astma yra atskiras retesnis klinikinis astmos variantas, kuriam būdinga tai, kad paūmėjimą išprovokuoja aspirino ar kitų nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (NVNU) vartojimas. Literatūros duomenimis, sergamumas aspirinine astma siekia 0,3–0,6 proc., o iš astmos ligonių aspirinui jautrūs nuo 3 proc. iki 22 proc. Šiam astmos variantui būdingas padidėjęs jautrumas vaistams, kurie slopina COX-1 fermentą. Dėl šios priežasties keičiasi arachidono rūgšties metabolizmas ir gaminasi daugiau leukotrienų. Aspirininei astmai būdinga triada: bronchų obstrukcijos sindromas, padidėjęs jautrumas NVNU, rinosinusitas ar nosies polipozė. Jos paūmėjimą dažniausiai lydi rinitas, akių perštėjimas ir karščio jutimas bei raudonis veide. Ligos eiga paprastai būna sunki ir užsitęsusi. Net ir neįvertinant aspirino ar NVNU, astmos simptomai dažniausiai savaime neišnyksta, šiai ligai būdingas progresavimas.

Astma – viena labiausiai paplitusių ligų ir, nepaisant akivaizdaus medicinos progreso, sergamumas šia liga didėja. Astmos simptomus gali provokuoti alergenai, fizinis krūvis, virusinė kvėpavimo takų infekcija, vaistai (dažniau acetilsalicilo rūgštis bei kiti NVNU) ir pan. Aspirininė astma yra viena retesnių astmos klinikiškų išraiškų. Jai būdinga specifiški simptomai, intensyvus eozinofilinis nosies ir bronchų gleivinės uždegimas ir kartu padidėjęs cistenil-leukotrienų (Cys-LT) kiekis. Anksčiau buvo manoma, kad aspirininė astma yra klinikinė „alergijos“ aspirinui išraiška, tačiau dabar jau aišku, kad daugumai pacientų simptomus sukelia skirtingos struktūros NVNU, dėl to galima teigti, kad šio sindromo patogenezę lemia ne alerginiai ir ne imuniniai mechanizmai. Literatūroje šis sindromas vadinamas ir kitaip: Francis triada, Samter triada bei aspirininė triada.

Pirmasis padidėjusio jautrumo aspirinui klinikinis atvejis literatūroje aprašytas 1902 metais, o 1968 Samter ir Beers aprašė triadą, kurią sudarė astma, jautrumas aspirinui ir nosies polipozė. 1998 metais įrodyta, jog sergant aspirinine astma nosies gleivinės ir bronchų reakciją į aspiriną lemia LTC<sub>4</sub> ir histaminas. 2001 metais nustatyta, kad aspirininės astmos simptomus provokuoja tie NVNU, kurie selektyviai slopina COX-1.

## PAPLITIMAS

Aspirininės astmos dažnumas populiacijoje yra 0,3–0,6 proc. Priklausomai nuo to, kaip aspirininė astma diagnozuojama (tik pagal anamnezę ar atlikus provo-

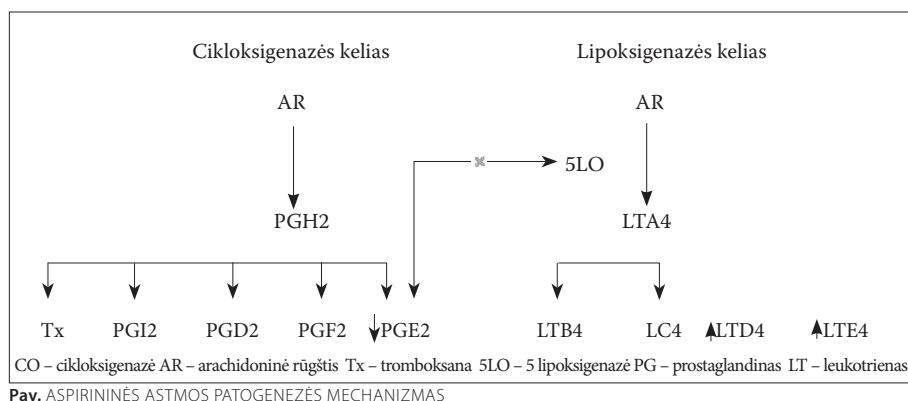
kacinių mėginių su aspirinu, pasirinktus jautrumo reakcijos kriterijus, tiriamos populiacijos pobūdį), jautrumas aspirinui nustatomas nuo 3 proc. iki 22 proc. astma sergančių pacientų, dažniau vidutinio sunkumo ir sunkia astma bei nosies polipoze. Dauguma šių pacientų neturi atopijos požymių.

A. Szczeklik su bendradarbiais teigia, kad atlikus provokacinius mėginius ir spirometrinius matavimus, aspirininė astma nustatoma 8–20 proc. astmos ligonių, kitų tyrėjų duomenimis, jei diagnozė grindžiama tik anamneze, ligos dažnumas tesiekia apytikriai 5 proc. Vis dėlto, įtarus aspirininę astmą ir atlikus provokacinius mėginius, apie 35 proc. pacientų mėginiai būna neigiami.

Tyrimai rodo, kad aspirininės astmos simptomai anksčiau pasireiškia moterims, be to, liga būna sunkesnės eigos ir greičiau progresuoja. Toks dėsniumas aiškinamas lytinių hormonų poveikiu imuniniam atsakui ir atsikūrimo mechanizmams.

## PATOGENEZĖ

Aspirinas ar kiti NVNU slopina COX-1 fermentą kvėpavimo takuose, todėl arachidono rūgšties metabolizmas toliau vyksta neįprastu būdu – dalyvaujant 5 lipoksigenazei, dėl to sumažėja prostaglandinų sintezė. Vienas iš COX-1 mediatorių, reguliuojantis normalų organizmo funkcionavimą, yra prostaglandinas E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>). Tyrimais įrodyta, kad vaistai, kurie slopina COX ir tuo pačiu mažina PGE<sub>2</sub> kiekį, aktyvina kitą fermentų kelią, dėl to daugiau gaminasi uždegimo mediatorių leukotrienų. Būtent leukotrienai ir yra pagrindiniai aspirininės astmos paūmėjimo mediatoriai.



Pav. ASPIRININĖS ASTMOS PATOGENEZĖS MECHANIZMAS

Nosies polipų imunohistocheminiais tyrimais nustatytas padidėjęs eozinofilų ir degranuliuotų putliųjų ląstelių kiekis. Aspirinui sukėlus bronchų konstrikciją, padidėja triptazės bei eozinofilų katijoninio baltymo kiekis serume. Padidėjęs eozinofilų bei cys-LT ir IL-5 kiekis buvo nustatytas ir bronchų bei alveolių išplovose. Cys-LT, kurio sintezė priklauso nuo LTC<sub>4</sub> sintazės, taip pat padaugėja nosies sekrete bei šlapime.

### SIMPTOMAI

Dažniausiai aspirininės astmos paūmėjimą lydi rinitas ir karščio jautimas bei raudonis veidas. Kartais šie simptomai atsiranda dar prieš paūmėjimą. Aspirininės astmos eiga gali būti labai sunki ir pavojinga. Klinikiniai simptomai skiriasi ir nuo astmos, kuria sergama nuo vaikystės, ir nuo alerginės astmos. Simptomai paprastai pirmą kartą pasireiškia apie 30-uosius gyvenimo metus, vargina nuolatinį vandeningo pobūdžio sloga, nosies užgulimas ir čiaudulys. Dėl augančių nosies polipų dviem trečdaliams pacientų sutrinka uoslė (dažnai tenka kartoti polipektomijas). Nustatyta, kad astmos simptomai pasireiškia vidutiniškai po dvejų metų nuo rinito pradžios, o jautrumas aspirinui ir kitiems NVNU – po ketverių metų. Pavartojus aspirino ar kito NVNU, reakcija dažniausiai prasideda lėtai, po 30 minučių ar net trijų valandų. Nors ši liga vadinama aspirinine astma, tyrimais įrodyta, kad pacientai gali būti jautrūs visiems NVNU, kurie slopina COX fermentą, išskyrus paracetamolį (acetaminofeną). Tyrimais įrodyta, kad iš dalies paracetamolio skausmą slopinantis poveikis pasireiškia per naujai nustatytą COX-3 izofermentą, tuo tarpu aspirininės astmos patogenezėi svarbu COX-1. C. Jenkins su bendradarbiais nustatė, kad iš aspirinine astma sergančių pacientų paracetamoliumi jautrūs tik 7 proc. Pagal šiuos duomenis tik mažiau nei 2 proc. astma sergančių pacientų bus jautrūs ir aspirinui, ir paracetamoliumi.

Svarbu žinoti, kad jautrumas aspirinui išlieka ilgai, o astmos eiga dažniausiai tampa sunkesnė, nepaisant to, kad aspirino ir kitų NVNU neįvartojama.

### GYDYMAS

Pacientams, kuriems nustatytas padidėjęs jautrumas aspirinui, galima atlikti desensibilizaciją aspirinu. To-

kiu atveju kryžmiškai sumažėja jautrumas ir kitiems NVNU. Desensibilizacija palengvina astmos eigą, sulėtėja polipų augimas, pacientai rečiau serga sinusitu. Tyrimais įrodyta, kad po desensibilizacijos kasdien vartojant dideles aspirino dozes sumažėja gleivinės (daugiausia nosies) uždegimo požymiai.

Desensibilizacija tik pašalina pagrindinį astmos paūmėjimus provokuojantį veiksnių, tačiau pačios ligos neišgydo, todėl ilgalaikiam gydymui pagrindiniai tebėra kontroliuojamieji uždegimą slopinantys vaistai – gliukokortikosteroidai ir leukotrienų receptorių antagonistai.

Pagrindinis medikamentinio astmos gydymo tikslas – pasiekti ir išlaikyti astmos kontrolę. Siekiant šio tikslo, mūsų šalyje vadovujamasi Globalios astmos gydymo ir profilaktikos strategijos (GINA) komiteto bei mūsų šalyje specialistų periodiškai atnaujinamomis rekomendacijomis.

**Lentelė.** ANALGETIKŲ VARTOJIMO REKOMENDACIJOS ASTMA SERGANTIEMS PACIENTAMS (PAGAL C. JENKINS ET AL. "SYSTEMATIC REVIEW OF PREVALENCE OF ASPIRIN INDUCED ASTHMA AND ITS IMPLICATIONS FOR CLINICAL PRACTICE" *BMJ*, 2004)

Pacientų grupė	Rekomendacijos
Visi pacientai, kuriems diagnozuota aspirininė astma; visi pacientai, kuriems kada nors yra buvęs astmos paūmėjimas pavartojus aspirino ar kito NVNU (pvz., ibuprofeno, diklofenako), visi pacientai, kuriems nustatyti aspirininės astmos rizikos veiksniai (sunkūs astmos simptomai, nosies polipozė, dilgėlinė ar nuolatinis rinitas)	Pacientai turėtų vengti visų produktų, kurių sudėtyje yra aspirino ar NVNU; galima vartoti paracetamolį, jei nėra kontraindikacijų.
Jaunesni nei 40 metų pacientai arba neįvartoję aspirino ar NVNU	Aspirininė astma gali pasireikšti vėliau, taigi pacientus būtina informuoti apie galimą riziką vartojant aspirino ar kito NVNU. Rekomenduojama vartoti paracetamolį, jei nėra kontraindikacijų. Jei būtinas NVNU, pirmą dozę pacientas turėtų suvartoti prižiūrimas gydytojo.
Visi kiti astma sergantys pacientai	Galima vartoti bet kurį analgetiką. Jei vartojant pasirinktą vaistą atsiranda kokių nors kvėpavimo sutrikimų, rekomenduojama vaisto vartojimą nutraukti ir kreiptis į gydytoją.

## PROFILAKTIKA

Kitaip nei alerginės reakcijos, padidėjęs jautrumas aspirinui atsiranda nepriklausomai nuo to, ar pacientas buvo kada vartojęs aspirino, kitą NVNU ar ne. Aspirinas šiuo atveju yra tik paūmėjimą provokuojantis veiksnys, bet ne ligos priežastis, todėl svarbu žinoti, kad ir nevartojant aspirino astmos simptomai savaime neišnyks. Nors nevartojant NVNU galima išvengti paūmėjimų, šiai ligai būdingas progresavimas. Nustatyta, kad maisto produktų, kuriuose yra salicilatų, vartojimas ligos eigos nekeičia.

C. Jenkins su bendradarbiais, išanalizavę aspirininės astmos dažnumą bei kryžmines reakcijas su kitais NVNU, pateikė analgetikų vartojimo rekomendacijas (lentelė).

Daug jautrumo aspirinui atvejų lieka nedideliu, kadangi aspirino provokacinis mėginys nėra įprastinis tyrimas ir neatliekamas astma sergantiems pacientams, jei jie nenurodo patyrę aspirino sukeltą reakciją.

Glukokortikosteroidų ar ilgo veikimo inhaliuojamųjų beta 2 adrenoreceptorių agonistų kartu su gliukokortikosteroidais vartojimas gali paslėpti šią ligą. Tai ir yra pagrindinės priežastys, dažniausiai nulemiančios sunkesnę ligos eigą ar jos padarinius.

### ASPIRIN-INDUCED ASTHMA – A DISTINCT SYNDROME

SANDRA RAGAIŠIENĖ, BRIGITA ŠITKAUSKIENĖ  
DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY  
KAUNAS UNIVERSITY OF MEDICINE

**Key words:** asthma, aspirin-induced, NSAIDs, paracetamol, COX-1.

**Summary.** Aspirin-induced asthma (AIA) is a distinct clinical asthma type and it is characterized by asthma attacks following the ingestion of aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID). The prevalence of AIA has been reported to be about 0.3-0.6 % in population and the prevalence in patients with asthma have varied between 3-22 %. The common characteristic of this syndrome is the sensitivity to the medications that inhibit the COX-1 enzyme. This pathological pathway is associated with alterations in arachidonate metabolism and results in cysteinyl-leukotriene overproduction. Bronchial obstruction, sensitivity to NSAIDs and rhinosinusitis or nasal polyps are the main symptoms of AIA. Nasoocular symptoms and facial flushing often accompany the asthma attack. The course of the disease is more severe and persistent. Avoidance of aspirin and NSAIDs does not prevent the progression and does not result in resolution of asthma. AIA may be life threatening and may have severe consequences for patients. Thus, it is important to present an overview of principal clinical information about AIA.

## LITERATŪRA

1. Nizankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Mastalerz L, Swierczynska M, Picado C, et al. EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. *Allergy* 2007;62(10):1111–1118.
2. Mastalerz L, Sanuok M, Gawlewicz A, Gielicz A, Faber J, et al. Different eicosanoid profile of the hypersensitivity reactions triggered by aspirin and celecoxib in a patient with sinusitis, asthma, and urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118(4):957–958.
3. Szczeklik A, Sanak M. The broken balance in aspirin hypersensitivity. *Eur J Pharmacol* 2006;8:533(1–3):145–155.
4. Szczeklik A, Musial J, Undas A, Sanak M. Aspirin resistance. *J Thromb Haemost* 2005;3(8):1655–1662.
5. Sakalauskas R, Bagdonas A, Blažienė A, Bojarskas J, Danila E, et al. Lietuvos vaikų ir suaugusiųjų astmos diagnostikos ir gydymo sutarimas. Kaunas, UAB "Vita Litera" 2007; 1–56.
6. Global Strategy for Asthma Management and Prevention Global Initiative for Asthma (GINA) 2007, update. Available from: <http://www.ginasthma.org>.
7. Szczeklik A, Sanak M, Nizankowska-Mogilnicka E, Kielbasa B. Aspirin intolerance and the cyclooxygenase-leukotriene pathways. *Curr Opin Pulm Med* 2004;10(1):51–56.
8. Jenkins C, Costello J, Hodge L. Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice. *BMJ* 2004;328–434.
9. Jenkins C, Costello J, Hodge L. Asthma and simple over-the-counter analgesics: An evidence-based review of the prevalence of aspirin-induced asthma and its implications for clinical practice. *BMJ* 2003.
10. Vally H, Taylor ML, Thompson PJ. The prevalence of aspirin intolerant asthma (AIA) in Australian asthmatic patients. *Thorax* 2002;57:569–574.
11. Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, Evanson NK, Tomsik J, et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:13926–31.
12. Stevenson DD, Sanchez-Borges M, Szczeklik A. Classification of allergic and pseudoallergic reactions to drugs that inhibit cyclooxygenase. *Ann Allergy Asthma Immunology* 2001;87:177–180.
13. Dahlen B, Szczeklik A, Murray JJ. Celecoxib in patients with asthma and aspirin intolerance. The Celecoxib in Aspirin-Intolerant Asthma Study Group. *N Engl J Med*. 2001;344(2):142.
14. Levy S, Volans G. The use of analgesics in patients with asthma. *Drug Safety* 2001;24:829–41.
15. Stevenson DD, Simon RA. Lack of cross-reactivity between rofecoxib and aspirin in aspirin-sensitive patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(1):47–51.
16. Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. *Eur Respir J* 2000;16:432–6.
17. Nizankowska E, Bestynska-Krypel A, Cmiel A, Szczeklik A. Oral and bronchial provocation tests with aspirin for diagnosis of aspirin-induced asthma. *Eur Respir J* 2000;15:863–9.