

Padidintas jautrumas aspirinui ir išeminė širdies liga

ASPIRIN HYPERSENSITIVITY AND CORONARY ARTERY DISEASE

GUSTĖ TAMOŠUITYTĖ¹, VILIUS BAJORIŪNAS¹, IEVA BAJORIŪNIENĖ²

¹LSMU MA Medicinos fakultetas, ²LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinika

Santrauka. Acetilsalicilo rūgštis (aspirinas) – trombocitų funkcijas slopinantis vaistas – svarbus vainikinių arterijų ligoms gydyti. Gydytas aspirinu reikalingas esant ūminiams vainikinių arterijų sindromams, po perkutaninių vainikinių arterijų intervencijų, stentų implantacijos. Asmenims, patyrusiems padidinto jautrumo reakcijas į aspiriną arba kitus nesteroidinius vaistus nuo uždegimo, toks gydymas gali kelti rūpesčių ir sunkumų. Šiame straipsnyje aptariami padidinto jautrumo aspirinui mechanizmai ir klasifikacija, praktiniai šių reakcijų diagnostikos aspektai, gydymo principai, atsižvelgiant į svarbų antitrombinės terapijos poreikį vainikinių arterijų ligai gydyti.

Reikšminiai žodžiai: padidintas jautrumas aspirinui, nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo, vainikinių arterijų liga, provokacija aspirinu, desensibilizacija.

Summary. Acetylsalicylic acid, an antiplatelet drug, is widely used in patients with coronary artery disease. Aspirin plays a crucial role in managing acute coronary syndrome after coronary interventions like stent implantation. The use of aspirin is problematic in subjects with a history of hypersensitivity reactions to it or with cross-reactions to other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In this review, we discuss the current classification of aspirin hypersensitivity, practical diagnostic algorithms for these reactions, and treatment strategies, particularly in the context of aspirin's role in antiplatelet therapy for coronary artery disease.

Keywords: aspirin hypersensitivity, non-steroidal anti-inflammatory drugs, coronary artery disease, aspirin challenge, desensitisation.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1887>

IVADAS

Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU), pirmą kartą susintetinti XIX a. antroje pusėje, šiandien yra vieni plačiausiai vartojamų vaistų lėtinėms uždegiminėms ligoms gydyti, taip pat skausmui ir karščiavimui malšinti. Įrodžius mažų acetilsalicilo rūgšties (aspirino) dozių antitrombozinį poveikį, šis preparatas tapo vienu dažniausiai vartojamų vaistų pasaulyje tarp pacientų, sergančių vainikinių arterijų liga (VAL). Mažesnės nei uždegimui slopinti reikalingos aspirino dozės vartojamos esant ūminiams vainikinių arterijų sindromams (ŪVAS), taip pat skiriamos pacientams, kuriems atliekamos perkutaninės vainikinių arterijų intervencijos (PVAI) implantuojant stentus ir esant labai didelei miokardo infarkto rizikai.

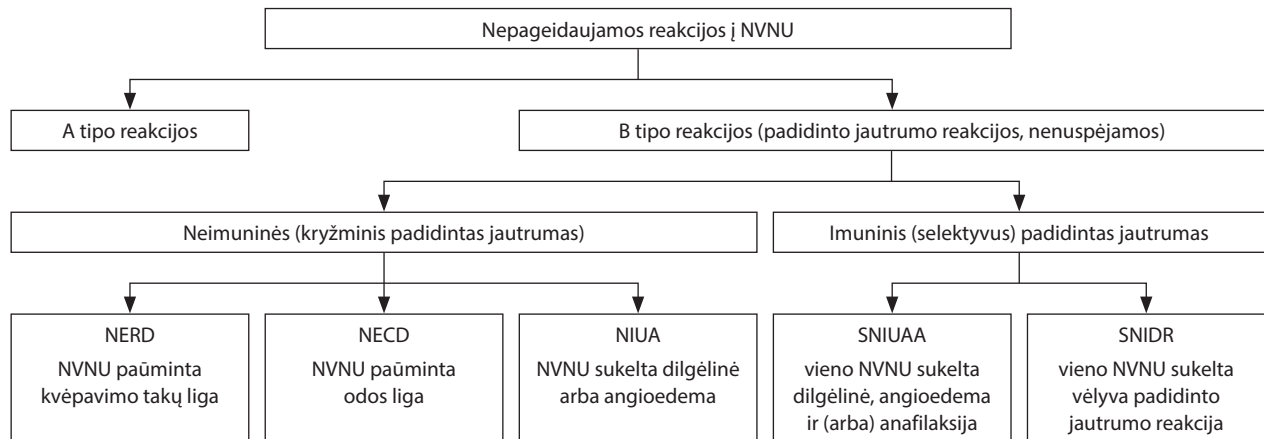
Didelis NVNU populiarumas ir vartojimo mastai lemia nemažą nepageidaujamų reakcijų skaičių, kurių spektras apima tiek lengvus, tiek sunkius ir pavojingus sveikatai reiškinius. Šių nepageidaujamų reakcijų diagnostiką apsunkina tai, kad NVNU sukeltos reakcijos glaudžiai susijusios su minėtų vaistų farmakologinėmis savybėmis, yra priklausomos nuo dozės ir gali pasireikšti dideliame pacientų skaičiui.

Įvairūs NVNU sukelti simptomai ir jų atsiradimą sukeliantys imunologiniai bei ne imunologiniai me-

chanizmai – vienas didžiausių alergologijos iššūkių. Šiuo metu aišku, kad vien klinikinių požymių arba simptomų, susijusių su NVNU vartojimu, apibūdinimas ir jų eigos aprašymas nėra pakankami tiksliai diagnozei nustatyti. Labai svarbu atsižvelgti į numanomą ligos atsiradimo mechanizmą, nes tai leidžia parinkti tinkamus diagnostikos metodus. Tiksliai diagnozė yra gydymo sėkmės pagrindas.

PADIDINTO JAUTRUMO ASPIRINUI IR KITIEMS NVNU APIBRĖŽIMAS, KLASIFIKACIJA BEI KLINIKINIAI POŽYMIAI

Remiantis Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) siūloma nepageidaujamų reakcijų į vaistus klasifikacija, padidinto jautrumo reakcijos aspirinui ir kitiems NVNU priskiriamos B tipo reakcijoms, kurios yra nenuspėjamos, pasireiškia jautriems asmenims, atsiranda vartojant įprastas gydomąsias dozes [1]. Jas būtina atskirti nuo A tipo reakcijų, kurios yra nuspėjamos, priklauso nuo vaisto dozės ir farmakologinio poveikio, todėl gali pasireikšti visiems šiuos vaistus vartojantiems pacientams. Pagal patofiziologinį mechanizmą aspirino ir kitų NVNU sukeltos padidinto jautrumo reakcijos klasifikuojamos į neimunines ir imunines [2]. Nepageidaujamų reakcijų į NVNU klasifikacija pateikiama 1 pav.



1 pav. Nepageidaujamų reakcijų į NVNU klasifikacija

NECD – NVNU paūminta odos liga; NERD – NVNU paūminta kvėpavimo takų liga; NIUA – NVNU sukelta dilgėlinė, angioedema; NVNU – nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo; SNIDR – vieno NVNU sukelta vėlyva padidinto jautrumo reakcija; SNIUAA – vieno NVNU sukelta dilgėlinė, angioedema ir (arba) anafilaksija.

Dažniausiai išskiriami penki padidinto jautrumo į NVNU klinikiniai fenotipai: 1) aspirino arba kitų NVNU paūminta kvėpavimo takų liga (angl. *aspirin/NSAID-exacerbated respiratory tract disease*, NERD); 2) aspirino arba kitų NVNU paūminta odos liga (angl. *aspirin/NSAID-exacerbated cutaneous disease*, NECD); 3) aspirino arba kitų NVNU sukelta dilgėlinė, angioedema (angl. *aspirin/NSAID-induced urticaria/angioedema*, NIUA); 4) vieno aspirino arba kito NVNU sukelta dilgėlinė, angioedema ir (arba) anafilaksija (angl. *selective aspirin/NSAID-induced urticaria, angioedema, and/or anaphylaxis*, SNIUAA); 5) vieno aspirino arba kito NVNU sukelta vėlyva padidinto jautrumo reakcija (angl. *selective aspirin/NSAID-induced delayed type hypersensitivity reactions*, SNIDR). 1 lentelėje pateikiamos pagrindinės padidinto jautrumo į NVNU charakteristikos [3].

FARMAKOLOGINIS NVNU MECHANIZMAS

Farmakologinis aspirino ir kitų NVNU poveikis yra susijęs su fermentų ciklooksigenazių (COX), kurios dalyvauja prostanojų (prostaglandinų (PG), prostaciklino (PGI₂) ir tromboksano (Tx) A₂) sintezėje iš arachidono rūgšties, slopinimu. Organizme yra dvi COX izoformos: COX₁ ir COX₂. Pirmoji forma yra aktyvesnė trombocituose, antroji – leukocituose; ją indukuoja citokinai, audimo veiksniai, išsiskiriantys uždegimo arba kitų patologinių procesų metu. Susidarę prostanojai įvairiuose audiniuose ir sistemose veikia skirtingai: PGE₂, PGI₂ ir PGD₂ plečia kraujagysles ir slopina trombocitų sukibimą, o Tx A₂ sutraukia kraujagysles ir aktyvina trombocitų sukibimą. Aspirinas slopina abi šias reakcijas, bet COX₁ aspirino poveikiui daug jautresnė. Trombocitai yra bebranduolės ląstelės, turinčios tik COX₁ fermento izoformą bei negalinčios

1 lentelė. Padidinto jautrumo aspirinui ir kitiems NVNU charakteristikos [3]

	Neimuninis mechanizmas (kryžminis jautrumas)			Imuninis mechanizmas (selektyvus jautrumas) medijuotas IgE arba T ląstelių	
	NERD	NECD	NIUA	SNIUAA	SNIDR
Susijusios būklės	Nosies polipozė, lėtinis rinosinusitas, astma	Lėtinė spontanišė (idiopatinė) dilgėlinė	Nėra	Nėra	Nežinoma
Simptomai	Dusulys, švokštymas, rinorėja, sutrikęs kvėpavimas per nosį, gerklų edema	Dilgėlinė, angioedema	Dilgėlinė, angioedema	Nuo lengvo niežulio, odos paraudimo ir dilgėlinės iki sunkios reakcijos (angioedema, gerklų edema) ir anafilaksija (švokštymas, dusulys, bronchų spazmas)	Nuo vėlyvos dilgėlinės ir egzemos iki sunkių reakcijų (DRESS, Stivenso-Džonsono sindromas, toksinė epidermio nekrolizė)
Laikas (nuo ekspozicijos)	1–3 val.	1 val.	Iki 6 val.	Iki 1 val.	24–48 val.
Desensibilizacija aspirinu	Taip	Įprastai be atsako	Taip	Taip, išskyrus anafilaksiją	Nežinoma

DRESS – vaistų sukeltos reakcijos, pasireiškiančios eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS); NECD – NVNU paūminta odos liga; NERD – NVNU paūminta kvėpavimo takų liga; NIUA – NVNU sukelta dilgėlinė, angioedema; NVNU – nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo; SNIDR – vieno NVNU sukelta vėlyva padidinto jautrumo reakcija; SNIUAA – vieno NVNU sukelta dilgėlinė, angioedema ir (arba) anafilaksija; IgE – imunoglobulinas E.

Pulmonologija ir alergologija

sintetinti naujų baltymų. Dėl šios priežasties aspirinas, slopindamas COX₁, taip pat slopina TxA₂ gamybą ir trombocitų agregaciją, o šis poveikis išlieka visą trombocito gyvenimo trukmę (apie 7 d.). Dėl PGE₂ poveikio atsiranda karščiavimas, skausmo pojūtis, taip pat hiperalgezija arba alodinija. PG poveikis uždegimui įvairus: PGI₂ jį skatina, o PGD₂ – slopina. PGE₂ uždegimą slopinantis arba skatinantis poveikis priklauso nuo jo poveikio skirtingiems prostanooidų receptoriams ir jų raiškos skirtinguose audiniuose [4]. Manoma, kad PGE₂ pasižymi apsauginiu mechanizmu sergant astma – atpalaiduodamas bronchų lygiuosius raumenis jis neutralizuoja leukotrienų (LT) sukeltą bronchų obstrukciją. PGE₂ sąveika su prostanooidų receptoriais siejama su poveikiu eozinofilų migracijai, putliųjų ląstelių degranuliacijai, histamino ir triptazės išskyrimu. Be to, PGE₂ slopina kitą arachido rūgšties metabolizme dalyvaujančią fermentą – 5-lipooksigenazę, todėl sumažėja cistenilo LT, svarbių alerginių reakcijų mediatorių, gamyba [5].

Neimuninės reakcijos – tai padidinto jautrumo reakcijos, pasireiškiančios dėl NVNU farmakologinio poveikio, t. y. COX₁ slopinimo. COX₂ slopinantys vaistai šių reakcijų paprastai nesukelia. Selektyvūs COX₂ inhibitoriai yra celekoksibas, etorikoksibas ir parekoksibas. Dėl COX₁ slopinimo mažėja PGE₂ kiekis ir jo poveikis. Arachido rūgšties metabolizmas, pasikeitęs ir nukreiptas lipooksigenazės veikimo keliu, jautriems asmenims sukelia padidintą LT E₄ ir D₄ išskyrimą, putliųjų ląstelių sužadinimą, histamino išskyrimą, astmai būdingą uždegimą [6]. Asmenims, kuriems aspirino sukeliami klinikiniai simptomai vystosi minėtu patofiziologiniu mechanizmu, padidintą jautrumą gali sukelti daugelis NVNU, slopinančių COX₁. Šis patofiziologinis mechanizmas būdingas NERD, NECD, NIUA. Reikia paminėti vieną padidinto jautrumo reakcijos į maistą tipą (įsijautrinimas nespecifiniams lipidus pernešantiems baltymams, nsLTP), kai NVNU veikia kaip papildomi veiksniai, sukeliantys arba paūminantys ligos simptomus [7].

Imuninės reakcijos susijusios su vaistui (aspirinui arba kitam NVNU) specifinių imunoglobulino E (IgE) klasės antikūnų arba specifinių T limfocitų susidarymu ir jų veikimu. Aspirinas arba kitas NVNU dažniausiai veikia kaip haptenas, sukeliantis specifinių IgE antikūnų gamybą įsijautrinimo laikotarpiu, todėl greita imuninė reakcija dėl putliųjų ląstelių degranuliacijos ir histamino išskyrimo atsiranda esant vaistui specifinių antikūnų. Nors vėlyvų (lėto tipo) specifinių reakcijų į NVNU mechanizmai nėra tiksliai žinomi, manoma, kad šios reakcijos svarbiausia dalis – specifinių vaistui T limfocitų medijuotas atsakas [8]. Esant šiam reakcijos tipui, ligos simptomus sukelia vienas konkretus vaistas (aspirinas arba kitas NVNU, nebent priklausantis tai pačiai cheminei grupei), o kiti NVNU gali

2 lentelė. NVNU klasifikacija pagal cheminę struktūrą [9]

Cheminė grupė	Vaistas
Salicilo rūgšties derivatai	Acetilsalicilo rūgštis (aspirinas), salsalatas, sulfasalazinas, olsalazinas
Propiono rūgšties derivatai	Ibuprofenas, ketoprofenas, naproksenas, fenoprofenas, deksketoprofenas, oksaprozinas, deksibuprofenas
Paraaminofenoliai	Acetaminofenas (paracetamolis)
Indolo ir indeno acto rūgšties derivatai	Indometacinas, etololakas, sulindakas
Heteroarilo acto rūgštys	Diklofenakas, ketorolakas, tolmetinas
Enolinės rūgštys (oksikamai)	Piroksikamas, tenoksikamas, meloksikamas
Diarilo heterociklai (selektyvūs COX ₂ inhibitoriai, koksibai)	Celekoksibas, etorikoksibas

COX – ciklooksigenazė; NVNU – nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo.

būti toleruojami. NVNU klasifikacija pagal cheminę struktūrą pateikiama 2 lentelėje. Šis patofiziologinis mechanizmas būdingas SNIUAA, SNIDR.

KLINIKINIAI POŽYMAI

NERD – tai lėtinė kvėpavimo takų eozinofilinio uždegimo liga. Sergant astma arba lėtiniu rinosinusitu su nosies polipoze, simptomus paūmina aspirinas arba kiti NVNU. Ši būklė stebima beveik dešimtdaliui sergančiųjų astma, lėtiniu rinosinusitu arba nosies polipoze [5]. Epidemiologiniuose tyrimuose, atliktuose Europos šalyse, nurodoma, kad respiraciniai simptomai po NVNU suvartojimo pasireiškia 1,8 proc. sveikų asmenų ir 10–20 proc. sergančiųjų astma. Paplitimas dar didesnis, kai diagnozė nustatoma atlikus provokuojamuosius mėginius. Sergant sunkia astma, NERD diagnozuojama 14,9 proc. pacientų, o net 24 proc. pacientų, gydytų intensyviosios terapijos skyriuje dėl astmos paūmėjimo, taip pat nustatomas šis sindromas [10]. Klinikiniai simptomai, suvartojus įprastą aspirino arba kito NVNU dozę, per 30–180 min. pasireiškia viršutinių arba apatinių kvėpavimo takų simptomais. Reakcija paprastai prasideda rinorėja arba nosies užburkimu, vėliau atsiranda švokštimas, kosulys, dusulys. Sergant nekontroliuojama astma, simptomai paprastai yra labiau išreikšti – vystosi greičiau ir gali progresuoti iki sunkios bronchų spazmo būklės, pavojingos gyvybei. Kai kuriems pacientams, sergantiems NERD, gali pasireikšti dilgėlinė, virškinimo trakto simptomai. Jie priklauso nuo NVNU dozės. Daugeliui pacientų reakcijas sukelia apie 60 mg aspirino suvartojimas per burną, tačiau reakcijos gali atsirasti vartojant įvairias dozes – nuo 10 iki 300 mg. Patofiziologinis mechanizmas susijęs su farmakologinėmis vaisto savybėmis, COX₁ slopinimu. Arachido rūgštis metabolizuojama lipooksigenazės keliu: sumažėja PG apsauginis poveikis bronchų spindžio susiaurėjimui, uždegiminių medi-

atorių išsiskyrimui, o padidėjusi LT gamyba skatina bronchų obstrukciją ir kvėpavimo takų uždegimą.

NECD sukeltas padidintas jautrumas aspirinui ir kitiems NVNU pasireiškia odos pažeidimais pacientams, kurie serga lėtine spontanine (idiopatine) dilgėline (LSD). Epidemiologiniai tyrimai rodo, kad NECD pasireiškia 15–20 proc. sergančiųjų LSD. Simptomai ant odos, dilgėlinė arba angioedema atsiranda praėjus 30–60 min. po aspirino arba kito NVNU suvartojimo. Mokslinėje literatūroje aprašytos ir labai greitai (per 15 min.) atsirandančios, ir uždelstos (lėtinės) reakcijos, kurios pasireiškia per keletą valandų. Odos pažeidimai dažnesni veido arba rankų ir kojų srityje, retais atvejais išsivysto gerklų edema. Simptomai paprastai trunka kelias valandas, rečiau – kelias paras. Simptomų intensyvumas priklauso nuo pagrindinės ligos (LSD) aktyvumo ir suvartotos aspirino arba kito NVNU dozės. Jei LSD yra lengvos eigos ar remisijoje, NVNU sukeltų simptomų pasireiškimas būna žymiai retesnis ir silpnesnis. Sergant NECD, simptomus gali paūminti kiti dirgikliai, tokie kaip infekcija, stresas, antibiotikų vartojimas. Ši liga yra neimuninio arba kryžminio padidinto jautrumo NVNU pavyzdys, todėl sergantieji NECD dažniausiai reaguoja į visus COX₁ inhibitorius, o dauguma COX₂ inhibitorių yra toleruojami. Pastebėta, kad desensibilizacijos terapija retai būna veiksminga, priešingai – galimas ligos paūmėjimas [11].

Aspirinas arba kiti NVNU sukelia odos pažeidimus, dilgėlinę ir (arba) angioedemą sveikiems asmenims, nesergantiems LSD. Kaip ir NECD atveju, tai yra neimuninis ir kryžminis padidinto jautrumo reakcijos mechanizmas, todėl sergant NIUA simptomus sukelia daugelis NVNU (COX₁ inhibitoriai) [12].

Vieno nesteroidinio vaisto nuo uždegimo sukelta padidinto jautrumo reakcija (dilgėlinė, angioedema, anafilaksija) – tai klasikinė IgE medijuota alerginė reakcija, kuri pasireiškia pavartojus vieną konkretų vaistą (aspiriną arba kitą NVNU, kartais – kelis tos pačios cheminės grupės preparatus). Pacientai paprastai gerai toleruoja kitos cheminės struktūros NVNU bei aspiriną. Reakcijos spektras platus – nuo lengvos dilgėlinės arba angioedemos iki anafilaksijos. Simptomai dažniausiai pasireiškia per 1 val. nuo NVNU pavartojimo, kartais dar greičiau – per kelias minutes ar net sekundes (pvz., po metamizolio intraveninės injekcijos). Reakcijos eiga gali būti audringa ir pavojinga gyvybei. Šio tipo reakcijai nebūdingas kryžminis jautrumas kitos cheminės struktūros NVNU. Pacientų anamnezėje įprastai neminima astma arba LSD. Pastebėtas geras desensibilizacijos terapijos veiksmingumas [13].

Vieno nesteroidinio vaisto nuo uždegimo sukeltos vėlyvos padidinto jautrumo reakcijos pasireiškia praėjus daugiau nei 24–48 val. po aspirino arba kito NVNU suvartojimo ir atspindi vėlyvas (lėto tipo)

padidinto jautrumo specifinių T limfocitų medijuotas imunines reakcijas. Vėlyvos reakcijos pasireiškia makulopapuliniu išbėrimu ant odos, fiksuota eritrodermija, fotoalerginiu odos pažeidimu, vėlyva dilgėline, kontaktiniu dermatitu. Sunkios padidinto jautrumo reakcijos: aspirino arba kitų NVNU sukelta generalizuota egzanteminė putuliozė, kitų organų pažeidimas (pneumonitas arba nefritas), eozinofilija ir sisteminiai simptomai (DRESS), Stivenso–Džonsono sindromas, toksinė epidermio nekrolizė. Ligos patofiziologinis mechanizmas nėra tiksliai žinomas, tačiau manoma, kad reikšmingiausia – vaistams specifinių CD4⁺ ir CD8⁺ limfocitų veikla. Aspirino vartojimas yra reta tokių klinikinių simptomų priežastis, palyginti su kitais NVNU (tarp jų – COX₂ inhibitoriais). Šiam reakcijų tipui nebūdingas kryžminis jautrumas [14].

PRAKTINIS NVNU SUKELTO PADIDINTO JAUTRUMO DIAGNOSTIKOS ALGORITMAS

Aspirino arba kitų NVNU sukeliamas padidintas jautrumas diagnozuojamas pagal anamnezės duomenis, fizinės apžiūros, tyrimų rezultatus, jei yra įmanoma, testus *in vitro* ir *in vivo*. Auksinis standartas – provokacinis mėginys. Svarbu tiksliai identifikuoti simptomus, juos sukėlusį preparatą (arba kelis), simptomų chronologiją ir jų rezoliuciją. Žymus padidinto jautrumo NVNU tyrėjas, lenkų mokslininkas Kowalski yra pasiūlęs praktinį diagnostikos algoritmą [15]:

- įvertinti, ar yra nuspėjama (A tipas), ar nenuspėjama (B tipas) nepageidaujama reakcija į vaistą;
- nustatyti reakcijos pradžios laiką, skaičiuojant nuo vaisto suvartojimo;
- įvertinti NVNU sukeltų simptomų pobūdį, greutines ligas;
- išsiaiškinti, ar pacientas toleruoja kitus NVNU;
- patvirtinti arba paneigti kryžmines reakcijas į kitus NVNU, atliekant provokacinius mėginius;
- apsvarstyti odos mėginių arba laboratorinių tyrimų poreikį, jei simptomus sukėlė vienas konkretus NVNU;
- įvertinti provokacinio mėginio būtinumą diagnozei patvirtinti.

PROVOKACINIS MĖGINYS

Provokacinis mėginys su įtariamu ligą sukeliančiu vaistu yra laikomas auksiniu diagnostikos metodu. Jis įprastai atliekamas esant neaiškiems anamnezės duomenims arba siekiant nustatyti tikslią diagnozę. Provokacinis mėginys gali būti atliekamas: 1) su reakciją sukėlusiu vaistu, siekiant patvirtinti įsijautrinimą; 2) su kitu NVNU, stipriu COX₁ inhibitoriumi (aspirinu), siekiant patvirtinti arba paneigti kryžminį jautrumą; 3) parinkti toleruojamą ir saugų alternatyvų vaistą arba jo dozę (selektyvų COX₂ inhibitorių arba silpną COX₁ inhibitorių, pvz., paracetamolį).

PADIDINTO JAUTRUMO ASPIRINUI IR KITIEMS NVNU GYDYMAS

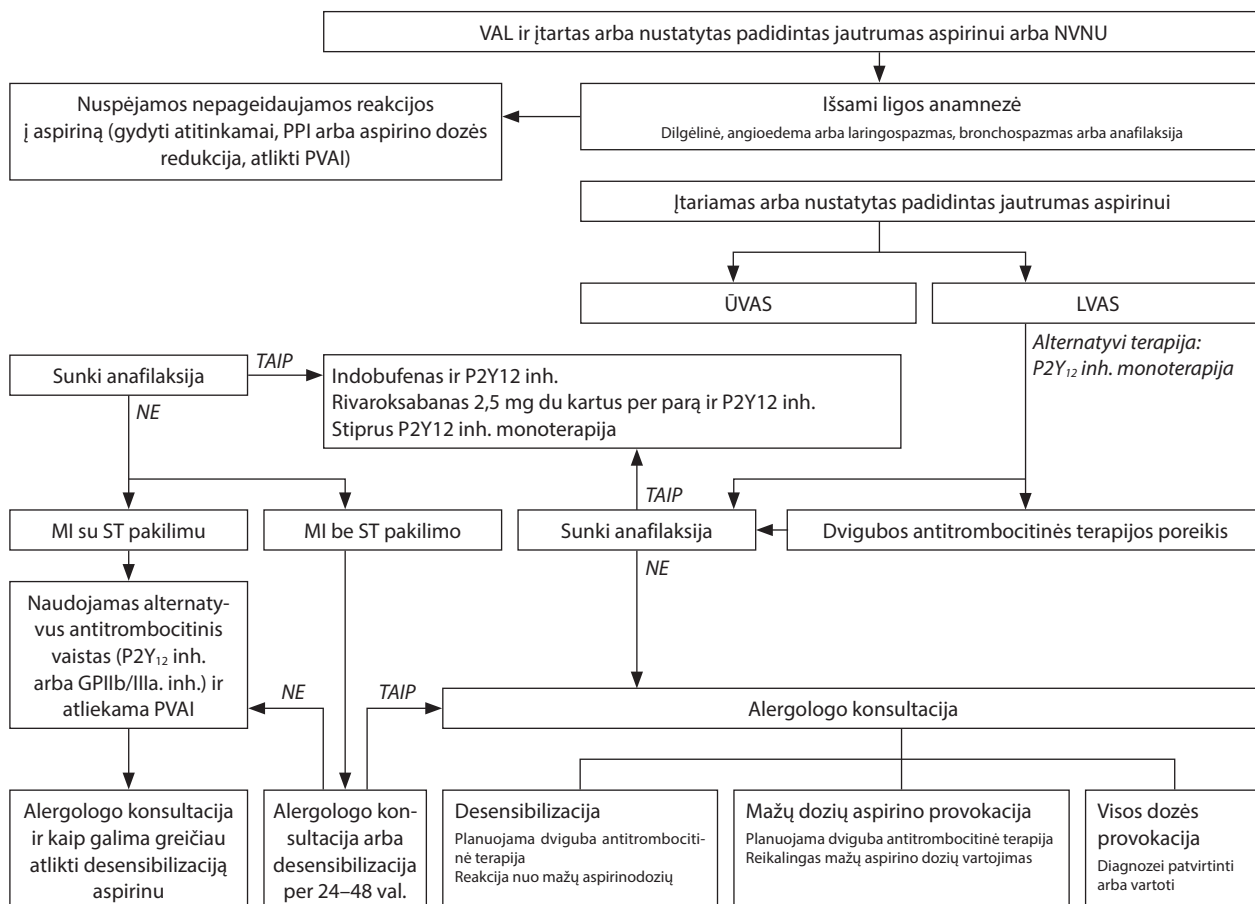
Rekomenduojama vengti vaisto, sukėlusio reakciją, ir tos pačios cheminės grupės NVNU, jei ligos patofiziologinis mechanizmas yra imuninis arba selektyvus. Nustačius kryžminį jautrumą, kai ligos mechanizmas yra neimuninis, rekomenduojama nevartoti ne tik reakciją sukėlusio preparato, bet ir kitų kryžmiškai reaguojančių NVNU. Tokiais atvejais svarbu parinkti alternatyvų ir saugų vartoti NVNU, gydyti lydinčias ligas (astmą, lėtinį rinosinusitą, polipozę, LSD) pagal atitinkamas gydymo gaires. Šiuo metu vienintelis specifinis gydymo metodas yra desensibilizacija (dažniausiai taikoma aspirino atveju).

SERGANČIŲJŲ IŠEMINE ŠIRDIES LIGA GYDYMAS, ESANT PADIDINTAM JAUTRUMUI ASPIRINUI IR KITIEMS NVNU

Esant neimuniniam padidintam jautrumui aspirinui arba kitam NVNU ir sergant VAL, rekomenduojama mažų dozių aspirino provokacija (bendra dozė – 110 mg), siekiant įvertinti toleranciją, prireikus atliekama desensibilizacija tolerancijai sukelti. Provokacija rekomenduojama tik esant stabiliai širdies ligai. Sergant

ŪVAS, tokia procedūra negalima, todėl pasirenkama desensibilizacija. Desensibilizacija neatliekama buvus sunkiai anafilaksijai, rekomenduojama rinktis kitus trombocitų sukibimą mažinančius medikamentus, pvz., indobufeną ir P2Y₁₂ receptorių inhibitorių, rivaroksabaną (2,5 mg 2 k./d.) ir P2Y₁₂ receptorių inhibitorių, arba stiprią P2Y₁₂ inhibitoriaus monoterapiją. Tyrimo ir gydymo algoritmas, taikomas pacientams, sergantiems išemine širdies liga ir padidintu jautrumu aspirinui, pateikiamas 2 pav. [16].

Provokacinis mėginys atliekamas pradedant nuo mažos dozės, didinant ją kas 30–120 min., kol pasiekama suplanuota (reikalinga) suminė aspirino dozė. Galima vienos arba kelių dienų trukmės provokacija pro burną. Testas laikomas teigiamu ir yra stabdomas, jei pasireiškia odos simptomai (paraudimas, dilgėlinė, angioedema), respiraciniai simptomai (rinorėja, nosies užburkimas, čiaudulys, kosulys, dusulys su forsuito iškvėpimo tūrio per pirmą sekundę (FEV₁) sumažėjimu daugiau nei 20 proc., palyginti su pradiniu) ir hipotenzija su (be) virškinimo trakto simptomais. Pacientai aktyviai stebimi keletą valandų po paskutinės vaisto dozės suvartojimo, o vėliau jie patys 48–72 val. fiksuoja simptomus.



2 pav. Tyrimo ir gydymo algoritmas esant išeminei širdies ligai ir padidintam jautrumui aspirinui [16]

MI – miokardo infarktas; NVNU – nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo; PVAI – perkutaninė vainikinių arterijų intervencija; VAL – vainikinių arterijų liga; ŪVAS – ūminiai vainikinių arterijų sindromai; LVAS – lėtiniai vainikinių arterijų sindromai.

DESENSIBILIZACIJA ASPIRINU

Desensibilizacija – tai gydymo metodas, kurio metu sukeliamą laikiną toleranciją vaistui (šiuo aptariamu atveju – aspirinui), kuris pacientui sukėlė padidinto jautrumo reakciją. Procedūra atliekama skiriant aspiriną mažomis dozėmis ir jas palaipsniui didinant, kol pasiekama bendra kumuliacinė terapinė dozė, kuri yra toleruojama. Sergant VAL, dažnai reikalinga 100 mg arba didesnė aspirino dozė [17]. Tyrėjai, apžvelgę ir įvertinę desensibilizacijos aspirinu rezultatus (atlikus pagal labai įvairius protokolus), nustatė, kad šis metodas pasižymi net 100 proc. veiksmingumu [18]. Desensibilizacijai gali būti taikomi skirtingi, dažnai individualizuoti protokolai – bendro sutarimo nėra. Tolerancijai palaikyti būtinas tęstinis vaisto vartojimas, nes nutraukus gydymą padidintas jautrumas vėl atsinaujina.

APIBENDRINIMAS

Padidintas jautrumas aspirinui arba kitiems NVNU apsunkina sergančiųjų VAL gydymą. Nors nepageidaujamos reakcijos į šiuos vaistus pasireiškia nemažai daliai pacientų, tikrasis ligos paplitimas bendroje populiacijoje nėra didelis. Padidintą jautrumą galima nustatyti kruopščiai surinkus anamnezę ir atlikus provokacinius mėginius. Pacientams, sergantiems išemine širdies liga, įtariamas padidintas jautrumas aspirinui turėtų būti patvirtintas. Provokacinis mėginys dažniausiai yra informatyvus ir saugus, leidžiantis parinkti tinkamiausią gydymo taktiką. Esant teigiamam provokacijos aspirinu mėginiui, kai nustatomas padidintas jautrumas mažai (100 mg) aspirino dozei arba pacientui sergant ŪVAS ir anamnezėje nebuvo sunkios anafilaksijos į aspiriną arba kitą NVNU, rekomenduojama desensibilizacija. Jei desensibilizacija nesėkminga, reikėtų rinktis alternatyvius gydymo metodus, mažinančius trombocitų sukibimą.

LITERATŪRA

1. International drug monitoring: the role of national centres. Report of a WHO meeting. World Health Organ Tech Rep Ser. 1972;498:1–25. PMID: 462554. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/40968> (Accessed 2025 Aug 1).
2. Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, Bavbek S, Bochenek G, Bousquet J, et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) – classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA(®) and GA2LEN/HANNA*. *Allergy*. 2011;66:818–29.
3. Cappannoli L, Colantuono S, Animati FM, Fracassi F, Galli M, Aurigemma C, et al. Aspirin hypersensitivity in patients with coronary artery disease: an updated review and practical recommendations. *Biomolecules*. 2024;14(10):1329.
4. Praškevičius A, Ivanovienė L, Gailys R, Sadauskienė I, Banienė R, Lukoševičius L, et al. Dažniausiai vartojamų biomedicinos terminų ir sąvokų aiškinamasis žinynas (medikams). Kaunas: Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Leidybos namai; 2014.
5. Kowalski ML, Agache I, Bavbek S, Bakirtas A, Blanca M, Bochenek G, et al. Diagnosis and management of NSAID-exacerbated respiratory disease (N-ERD): an EAACI position paper. *Allergy*. 2019;74(1):28–39.
6. Singh RK, Tandon R, Dastidar SG, Ray A. A review on leukotrienes and their receptors with reference to asthma. *J Asthma*. 2013;50(9):922–31.
7. Romano A, Gaeta F, Caruso C, Fiocchi A, Valluzzi RL. Evaluation and updated classification of acute hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): NSAID-exacerbated or -induced food allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11(6):1843–53.e1.
8. Kidon M, Blanca-Lopez N, Gomes E, Terreehorst I, Tanno L, Ponvert C, 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):469–80.
9. Doña I, Pérez-Sánchez N, Eguiluz-Gracia I, Muñoz-Cano R, Bartra J, Torres MJ, et al. Progress in understanding hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy*. 2020;75(3):561–75.
10. 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 (GA2LEN) survey. *Allergy*. 2016;71(11):1603–11.
11. Sánchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A, González-Aveledo L. Aspirin-exacerbated cutaneous disease (AECD) is a distinct subphenotype of chronic spontaneous urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;29:698–701.
12. Tay SH, Santosa A, Goh ECH, Xu CX, Wu LH, Bigliardi-Qi M, et al. Distinct transcriptomic and metabolomic profiles characterize NSAID-induced urticaria/angioedema patients undergoing aspirin desensitization. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;150(6):1486–97.
13. Gómez E, Blanca-Lopez N, Torres MJ, Requena G, Rondon C, Canto G, et al. IgE mediated reaction to dipyrone. Value of the basophil activation test in the evaluation of patients. *Allergy*. 2009;64:1217–24.
14. Torres MJ, Mayorga C, Blanca M. Nonimmediate allergic reactions induced by drugs: pathogenesis and diagnostic tests. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19:80–90.
15. Kowalski ML, Makowska JS. Seven steps to the diagnosis of NSAID hypersensitivity: how to apply a new classification in real practice? *Allergy Asthma Immunol Res*. 2015;7(4):312–20.
16. Galli M, Cortellini G, Occhipinti G, Rossini R, Romano A, Angiolillo DJ. Aspirin hypersensitivity in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2024;84(18):1748–66.
17. Cortellini G, Raiteri A, Galli M, Lotrionte M, Piscaglia F, Romano A. Acetylsalicylic acid challenge or desensitization in sensitive patients with cardiovascular disease. *J Thromb Thrombolysis*. 2023;55(4):762–9.
18. Grimaldi S, Migliorini P, Puxeddu I, Rossini R, De Caterina R. Aspirin hypersensitivity: a practical guide for cardiologists. *Eur Heart J*. 2024;45(19):1716–26.