

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

© Лавренко А.В., Авраменко Я.М., Борзих О.А., Кайдашев І.П.

УДК 616-056.3:615.276.017

DOI <https://doi.org/10.31718/med.2020.24.1-2.08>

ПЕРСОНІФІКОВАНА ДЕСЕНСИБІЛІЗАЦІЯ АЦЕТИЛСАЛІЦИЛОВОЮ КИСЛОТОЮ ПАЦІЄНТІВ З ГІПЕРЧУТЛИВІСТЮ ДО НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ

Лавренко А.В., Авраменко Я.М., Борзих О.А., Кайдашев І.П.

Українська медична стоматологічна академія

Цілі: Підвищена чутливість до нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) має різні механізми і представляє різні клінічні синдроми від анафілаксії до важкого бронхоспазму. Поширеність гіперчутливості до аспірину серед хворих на астму та поліпи носа досягає 25,6%. Дихальні реакції, пов'язані з аспірином або іншими НПЗП, не є імунологічними. В основі цих реакцій лежить неалергічна гіперчутливість перехресно-реактивного типу. Десенсибілізація, що супроводжується тривалою терапією аспірином, є ефективним методом лікування гіперчутливості до аспірину або інших НПЗП. Вживання аспірину 600-1200 мг / добу може значно полегшити симптоми астми, алергічного риніту. Методи: Ми успішно застосували десенсибілізацію аспірином для пацієнтів із гіперчутливістю до НПЗП. Відповідно до методу, за годину до десенсибілізації щодня пацієнти приймали перорально монтелукаст 10 мг, потім аспірин кожні 3 години. Результати: троє пацієнтів пройшли десенсибілізацію аспірином. Дозу підбирали індивідуально залежно від клінічних проявів побічних реакцій, спричинених лікарськими засобами (ПР). ПР під час десенсибілізації лікували за допомогою введення дексаметазону. Подальші дози не викликали АР. Дози аспірину збільшувались до максимуму до 1250 мг щодня, і їх продовжували для тривалого застосування. Висновок: Можна зробити висновок, що початкова доза аспірину повинна становити 16-40 мг; можна збільшити дозу, якщо початкова дозування переноситься добре; симптоми помірної непереносимості лікують 4-8 мг дексаметазону внутрішньовенно; до десенсибілізації ми рекомендували вживати монтелукаст у дозі 10 мг, безпечно практикувати десенсибілізацію аспірином за персоналізованою методикою спеціалістом в умовах відділенні інтенсивної терапії.

Ключові слова: десенсибілізація аспірином, астма, персоналізоване лікування

Після першого опису реакції гіперчутливості до аспірину (АСК) Гіршбергом у 1902 р., було описано кілька типів реакцій гіперчутливості до нестероїдних протизапальних і протиревматичних засобів (НПЗЗ). НПЗЗ-індуковані реакції гіперчутливості мають різні механізми і представляють широкий спектр клінічних проявів – від анафілаксії до важкого бронхоспазму, що розвиваються протягом кількох хвилин після прийому препаратів, до реакцій уповільненого типу – через кілька днів або тижнів [1].

Гіперчутливість до АСК зустрічається у 0,5-1,9% населення. Поширеність гіперчутливості до НПЗЗ серед хворих на астму за результатами анкетування або за оцінкою медичних записів становить від 4,3% до 11% і може досягати 21% (якщо для уточнення діагнозу використовуються провокаційні тести). Серед пацієнтів з бронхіальною астмою і поліпами носа поширеність гіперчутливості до АСК мо-

же досягати 25,6%. Шкірні реакції на НПЗЗ зустрічаються у 3,5% популяції; поширеність гіперчутливості до АСК може досягати 27-35% серед пацієнтів з хронічною кропив'ячкою. НПЗЗ – друга за частотою група препаратів, відповідальних за розвиток анафілактичних реакцій [2].

Алергічні реакції на НПЗЗ спостерігаються незалежно від хімічної структури препарату та/або протизапального потенціалу. НПЗЗ, які відносяться до групи гетероарильної оцтової кислоти (напроксен, диклофенак, ібупрофен) частіше за інші НПЗЗ викликають реакції гіперчутливості негайного типу. Сучасні селективні інгібітори циклооксигенази-2 можуть також викликати алергічні реакції, хоча і з досить низькою частотою - 0,008%.

Реакції гіперчутливості, викликані АСК або іншими НПЗЗ (синоніми, які використовувалися раніше: аспіринова триада, астматична триада), можуть проявля-

* Цитування при атестації кадрів: Лавренко А.В., Авраменко Я.М., Борзих О.А., Кайдашев І.П. Персоналізована десенсибілізація ацетилсаліциловою кислотою пацієнтів з гіперчутливістю до нестероїдних протизапальних засобів // Проблеми екології і медицини. – 2020. – Т. 24, № 1-2. – С. 36–39.

тися у вигляді бронхіальної обструкції, задишки, закладеності носа або ринореї і частіше спостерігаються у пацієнтів які мають хронічні захворювання дихальних шляхів (астму, риносинусит, назальні поліпи).

Поширеність цієї групи реакцій коливається в межах від 4,3 до 20%, залежно від популяції обстежених і методів діагностики. Наявність хронічного риносинуситу з назальними поліпами, важкої астми, жіноча стать – пов'язані з високою частотою гіперчутливості до АСК та іншим НПЗЗ.

Реакції дихальної системи, викликані АСК або іншими НПЗЗ, не є імунологічними, тобто в їх основі не лежить взаємодія антиген-антитіло. Основою зазначених реакцій є неалергічна гіперчутливість перехресно-реактивного типу. Основний механізм цих реакцій полягає в інгібуванні ЦОГ-1 більшістю НПЗЗ – інгібіторами ЦОГ-1. Така зміна активності ЦОГ-1 яскраво проявляється в умовах порушення метаболізму арахідонової кислоти. Серед порушень обміну арахідонової кислоти слід виділити: 1) підвищений рівень лейкотрієну E₄ в сечі, конденсаті повітря що виділяється, бронхоальвеолярній рідині, у виділеннях мокротиння та слини за рахунок підвищення активності 5-ліпоксигенази; 2) знижена продукція простагландину E₂ епітелієм верхніх і нижніх дихальних шляхів, що супроводжується пригніченням ЦОГ-2 та зниженою базальною продукцією ліпоксину A₄ лейкоцитами периферичної крові; 3) підвищена експресія лейкотрієнових рецепторів 1-го типу клітинами слизової оболонки носа [3].

Інгібування ЦОГ-1 призводить до активації опасистих клітин і еозинофілів з вивільненням медіаторів запалення. Тому для таких реакцій характерні прояви хронічного еозинофільного запалення. Інгібітори ЦОГ-2 і низькі дози інгібіторів ЦОГ-1 зазвичай переносяться хворими задовільно. Одними з основних медіаторів, що викликають реакції непереносимості НПЗЗ, є цистеїніл-лейкотрієни (ЛТ). Тому блокада лейкотрієнових рецепторів 1-го типу фармакологічними інгібіторами може полегшувати клінічні симптоми.

Важливим фактором персистенції запалення дихальних шляхів у таких хворих можуть бути вірусні інфекції.

Певне значення в розвитку реакцій гіперчутливості до НПЗЗ має генетичний поліморфізм. Описані асоціації респіраторних захворювань, які мають загострення внаслідок застосування НПЗЗ, з поліморфізмом діпептиділпептидази-10, ALOX-15, рецептора ІЛ-5, ЦОГ-1 та т.і. [4,5].

Клінічні прояви гіперчутливості, як правило, спостерігаються через 30-180 хв після прийому АСК/НПЗЗ, – з'являються небронхіальні симптоми (ринорея, закладеність носа), очні, шкірні (кропив'янка та/або ангіонабряк), симптоми з боку ШКТ. Зазвичай у хворого з гіперчутливістю до НПЗЗ вдається виявити в анамнезі попередні симптоми хронічного риносинуситу (іноді ускладненого гіпертрофією слизової оболонки та назальними поліпами) та/або астми, але у деяких пацієнтів прийом НПЗЗ може викликати перший напад бронхіальної астми. Характерною клінічною ознакою у таких пацієнтів є анозмія.

Ефективною методикою лікування пацієнтів з респіраторними захворюваннями, які загострюються прийомом НПЗЗ, є десенсибілізація з наступною тривалою терапією АСК. Застосування АСК в дозі 600-1200 мг на добу може істотно полегшувати симптоми астми, симптоми ураження верхніх дихальних шляхів та допомагає знижувати дозу інтраназальних кортико-

стероїдів (рівень рекомендацій В). У частини пацієнтів десенсибілізація АСК призводить до зниження частоти рецидивування поліпів і повторних операцій. Разом з поліпшенням перебігу бронхіальної астми десенсибілізація АСК знижує необхідність застосування пероральних глюкокортикоїдів [6].

Нами апробована і успішно застосовується методика десенсибілізації ацетилсаліциловою кислотою пацієнтів з гіперчутливістю до НПЗЗ. За годину до проведення десенсибілізації щодня пацієнтам був призначений перорально монтелукаст 10 мг по 1 таб., АСК через кожні 3 години.

Наводимо кілька типових випадків, що демонструють індивідуальний підхід до десенсибілізації.

Клінічний приклад №1

Пацієнтка Н. (25 років) звернулася зі скаргами на малопродуктивний кашель протягом усього дня з виділеннями мокротиння білого кольору, закладеність носа, гузнявість, відсутність нюху. З анамнезу відомо, що хворіє з серпня 2017 р., коли з'явився кашель, закладеність носа. Лікувалася у оториноларинголога з приводу гаймориту. У листопаді 2017 р. пацієнтка в спортзалі отримала травму – розтягнення м'язів спини, їй був призначений препарат диклофенак натрію. Після ін'єкції препарату у пацієнтки вперше розвинувся бронхоспазм. Приступ купований бригадою служби екстреної медичної допомоги препаратом дексаметазон 4 мг в/в струменево.

Вдруге напад бронхоспазму розвинувся після прийому 2-х таблеток ібупрофену під час менструального болю. Пацієнткою був самостійно купований напад пероральним прийомом цитірізину гідрохлорид 10 мг і дексаметазоном 4 мг в/м. Пацієнтка звернулася до алерголога, який призначив обстеження, в процесі якого виявлено підвищення IgE (172 МО/мл), зміни на спірограмі.

Перед проведенням десенсибілізації пацієнтка обстежена:

31.01.2018. Аналіз крові на загальний IgE – 172 МО/мл (норма до 100,0).

07.02.2018. Алергологічні тести. Пилкова панель: алерген із пилку берези, верби, вільхи клейкої, ліщини, тополі, кульбаби, подорожника, тимофіївки лучної, грястиці збірної, пирію повзучого, амброзії полинолистної, полину гіркого, костриці лучної, жита посівного, трави, дерева – результати негативні. Побутова панель: алерген з шерсті кішки, з шерсті собаки, з пир'я подушок, суміш кліщів D. pteronyssius and farinae – результати негативні. Висновок: сенсibiliзація до пилкових, побутових, епідермальних алергенів не виявлено.

08.07.2018. Рентгенографія ОГК. Висновок: рентгенологічно вогнищевих, інфільтративних змін в легенях не виявлено.

09.07.2018. Консультація оториноларинголога. Діагноз: Алергічна риносинусопатія.

09.07.2018. Повторно проведені алергологічні тести. Пилкова панель: алерген із пилку берези, верби, вільхи клейкої, ліщини, тополі, кульбаби, подорожника, тимофіївки лучної, грястиці збірної, пирію повзучого, амброзії полинолистної, полину гіркого, костриці лучної, жита посівного, трави, дерева – результати негативні.

09.07.2018. Загальний аналіз крові з вени: відзначається підвищення еозинофілів – 9% (норма 0,5-5,5%), інших відхилень від норми немає.

17.10.2018. МСКТ ППН. Висновок: СКТ картина гіперпластичного пансинуситу.

22.10.2018. Назоцитограма: підвищені нейтрофільні гранулоцити – 87% (норма 65-75%); еозинофільні гранулоцити – 8% (норма 0-5%), інших відхилень від норми немає.

24.10.18. Встановлений клінічний діагноз: Поліпозний риносинусит, непереносимість нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). БА компенсована.

Призначено лікування: цетиризин гідрохлорид 10 мг 1 таб / 1 раз на день; будесонід / формотерол 160/4,5 мкг 1 доза / 1 раз на день; монтелукаст натрію 10 мг 1 таб / 1 раз на день; призначено оториноларинголога.

Після обстеження було рекомендовано провести десенсибілізацію до НПЗП.

Проведення десенсибілізації:

Перша доза АСК була прийнята перорально 13.11.18. – 16 мг, 2-а – 37,5 мг. Після прийому другої дози через 30 хвилин з'явилася закладеність носа, з'явилися сухі свистячі хрипи, задишка, розвинувся бронхоспазм, який купований дексаметазоном 4мг в/в струменево; після купірування бронхоспазму продовжили 3-ю дозу АСК – 75 мг. Повторно через 30 хвилин розвинувся бронхоспазм з ринореєю, сухими хрипами, задишкою, який був купований дексаметазоном 8мг в/в струменево та інгаляційним прийомом салбутамолу 100 мкг 1 доза. У цей день припинили прийом АСК в дозі 75 мг.

Наступного дня (14.11.18) за годину до прийому АСК пацієнтка перорально прийняла монтелукаст 10 мг 1 таб, потім прийняла першу дозу АСК – 37,5 мг; після прийому АСК через 30 хвилин скарг пацієнтка не висував; 2-а доза прийнята 75 мг – скарг не пред'являла; 3-я доза 150 мг – скарг у пацієнтки немає; в дозі 150 мг припинили прийом препарату.

15.11.18 за годину до прийому АСК пацієнтка перорально прийняла монтелукаст 10 мг 1 таб, потім прийняла АСК першу дозу – 225 мг, 2-у дозу – 300 мг, 3-ю дозу – 375 мг – скарг у пацієнтки не висувала.

16.11.18 за годину до прийому АСК пацієнтка перорально прийняла монтелукаст 10 мг 1 таб. Перша доза АСК – 625 мг; 2-а доза – 625 мг – скарг пацієнтка не висувала. Після досягнення максимальної дози АСК пацієнтка з рекомендаціями виписана з відділення.

Клінічний приклад №2

Пацієнтка М. (39 років) звернулася зі скаргами на закладеність носа, ринорею, гугнявість, відсутність нюху, постійний прийом судинозвужувальних препаратів. З анамнезу відомо, що пацієнтка хворіє з 2011р., коли почала помічати дратівливий настирливий кашель, закладеність носа. Звернулася до алерголога; були призначені аналізи на глістну інвазію та алергопроби. Результати в нормі. У 2011 р. вперше під час менструації пацієнтка прийняла кеторолак трометамол 30 мг, після чого через 30 хвилин у пацієнтки розвинувся бронхоспазм (з'явилися свистячі хрипи, біль розпираючого характеру в грудній клітці, гіперемія обличчя). Пацієнтка самостійно лікувала напад дексаметазоном і хлорпіраміном гідрохлоридом 25мг.

Повторний епізод бронхоспазму виник у пацієнтки після прийому 1 таблетки АСК під час ГРВІ; клінічна картина бронхоспазму однакова з прийомом ке-

торолаку. Напад лікувала самостійно дексаметазоном 4мг в/м та хлорпіраміном 25мг 1 таб.

Пацієнтка обстежена:

09.11.2011. Аналіз на загальний IgE -86,7 МО/мл (норма до 87,0); АТ до аскариди IgG – 0,17(норма до 0,17); АТ до трихинелла IgG – 0,16 (норма до 0,16); IgE до алергенів пилу *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farina*, тарган – пруссак <0,1 кЕ/1 відсутня; IgE до алергенів мікроорганізмів групи *Penic notatum*, *Cladospor herbarum*, *Asper fumigatus*, *Can albicans*, *Altenaria tenius*<0,1 кЕ/1 відсутня.

15.12.2011. Спірограма: Помірна бронхіальна астма за обструктивним типом. Проба з бронхолітиком (салбутамол 300 мкг.) позитивна. FEV1 Act1 – 2,19%; (A1/P) – 67,3%; Act2 – 2.58%; (A2/P) – 79,5%; (A2/A1) – 118,0%.

13.01.16. МРТ (навколоносових пазух). Висновок: КТ ознаки поліпозного риносинуситу.

Встановлено діагноз: Поліпоз пазух носа. Рекомендовано хірургічне лікування від якого пацієнтка відмовилася. Рекомендовано гормональне лікування препаратом Авамис назально та проведення десенсибілізації ацетилсаліциловою кислотою.

Проведення десенсибілізації:

Перша доза була прийнята перорально 23.10.18 – 18 мг – пацієнтка скарг не пред'являла; 2-а доза – 37 мг – скарг не було; 3-я доза – 75мг – після прийому третьої дози через 30 хвилин з'явилася закладеність носа, ринорея, чханьня, утруднене дихання; дані симптоми купірували дексаметазоном 4мг в/в струминно; 4-а доза – 150 мг – пацієнтка скарг не пред'являла.

Наступного дня (24.10.18) – перша доза АСК – 225 мг; 2-а доза – 300 мг; 3-я доза – 375 мг; 4-а доза – 450 мг. У цей день пацієнтка скарг не пред'являла.

25.10.18, в останній день десенсибілізації була використана АСК в дозі 500 мг: перша доза АСК – 625 мг; 2-а доза – 625 мг – скарг пацієнтка не пред'являла. З максимальною дозою 1250 мг АСК пацієнтка була виписана з відділення.

Клінічний приклад №3

Пацієнтка В. (28 років) звернулася зі скаргами на закладеність носа, гугнявість, ринорею, відсутність нюху. З анамнезу відомо, що дані симптоми у пацієнтки з'явилися у 2006 році; самостійно використовувала судинозвужувальні краплі. У 2012 році приєднався кашель, з'явилася задишка; при обстеженні був поставлений діагноз: Бронхіальна астма, поліпозний риносинусит, викривлення носової перетинки. У 2014 році прооперована з приводу поліпів і викривлення носової перетинки.

У 2015 році під час менструального циклу пацієнтка прийняла таблетку кеторолаку після чого розвинувся бронхоспазм у вигляді сухого кашлю, першіння у горлі, задуха.

Пацієнтка була обстежена:

02.03.2016. Алергічні проби пакет ISAC – результат негативний.

08.07.2014. Загальний аналіз крові: Ер. – 4,58 *10¹² /л; Hb – 140 г/л; Л. – 5,97 *10⁹ /л; ШОЕ – 4 мм/час; Тр. – 322*10⁹/л; л.ф. е. – 23,1%; баз. – 2,3 %; с/я. – 37,9%; лім. – 29,8%; мон. – 6,9%. Глюкоза крові – 4,96 ммоль/л.

08.07.2014. Маркери вірусних гепатитів В і С негативні.

Після обстеження був встановлений клінічний діагноз: Поліпозний риносинусит, непереносимість нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗГ). БА компенсована.

Після обстеження було рекомендовано провести десенсибілізацію на НПЗГ.

Проведення десенсибілізації:

Перша доза була прийнята перорально 19.06.18 – 40 мг – з'явилася помірна ринорея; 2-а доза – 40мг – після прийому другої дози через 30 хвилин з'явилася закладеність носа, ринорея, чхання, першіння в горлі, сухі хрипи; розвинувся бронхоспазм, який купований дексаметазоном 4мг в/в струйно; після купування бронхоспазму продовжили 3-ю дозу – 100 мг – скарг пацієнка не висувала.

Наступного дня (20.06.18) перша доза АСК – 125 мг – скарг пацієнка не висувала; 2-а доза – 250 мг; 3-тя доза 375 мг. В цей день скарг пацієнтка не висувала.

21.06.18 за годину до прийому АСК пацієнтка перорально прийняла монтелукаст 10 мг 1 таб. В останній день десенсибілізації була використана АСК в дозі 500 мг: перша доза АСК - 625 мг; 2-а доза – 625 мг –скарг не було. З максимальною дозою 1250 мг АСК пацієнтка виписана з відділення.

Після проведеної десенсибілізації і подальшого прийому АСК пацієнтка відчувала себе задовільно. У серпні 2018 року почала відзначати ринорею, закладеність носа. Було призначено обстеження пацієнтки:

29.08.2018. Аналіз крові на IgE – 258 МО / мл (норма до 20).

04.09.2018. Алергологічні тести. Пилкова панель: відзначалися підвищені концентрації імуноглобуліну Е до золотарника 0,894 kU/L (II клас 0,70-3,49); до кульбаби – 2,54 kU/L (II клас 0,70-3,49); до полину – 11,2 (III клас 3,50 -17,49).

Після обстеження було встановлено, що у пацієнтки присутня сенсибілізація антитілами пилку полину. Було рекомендовано провести специфічну імунотерапію препаратом пилку полину.

Обговорення

Трьом пацієнтам була проведена десенсибілізація ацетилсаліциловою кислотою, яка носила персоніфікований характер. Індивідуально для кожної пацієнтки була підібрана доза АСК залежно від анамнестичних клінічних проявів анафілактичних реакцій. У двох пацієнток був прояв алергічної реакції у вигляді бронхоспазму після прийому АСК: у однієї – на дозі 40 мг АСК; у іншої – на дозі 37,5 мг АСК. У третьої пацієнтки на 3-ій дозі АСК – 75 мг виникла ринорея, чхання. Всім 3-м пацієнткам купірували алергічні реакції введенням в/в ін'єкцій дексаметазону. Наступні дози але-

ргічних реакцій не викликали. Дози АСК були доведені до максимальних 1250 мг на добу у 2 прийоми із розрахунком на тривалий прийом.

У однієї пацієнтки вподальшому було виявлено клінічно значущу сенсибілізацію до пилку полину. На нашу думку, дана сенсибілізація маскувалася вираженою непереносимістю АСК і виявила сезонну алергію після десенсибілізації.

Таким чином:

- 1) Початкова доза АСК повинна становити 16-40 мг АСК залежно від тяжких реакцій в анамнезі;
- 2) Збільшення дози АСК доцільно проводити у разі задовільної переносимості дози (допускаються легкі симптоми ринореї);
- 3) Прояв симптомів непереносимості АСК середньої тяжкості ефективно купірується введенням дексаметозона в/в 4-8 мг;
- 4) Найбільш часто симптоми непереносимості при десенсибілізації АСК проявляються при прийомі доз 37-75 мг;
- 5) Доцільним є до проведення десенсибілізації АСК використовувати монтелукаст в дозі 10 мг;
- 6) Проведення десенсибілізації АСК за персоніфікованою методикою підготовленим персоналом в умовах палат інтенсивної терапії є безпечною технологією;
- 7) Успішна десенсибілізація АСК може сприяти виявленню сезонної алергії, прихованої до цього постійними симптомами.

Література

1. Kowalski ML, Makowska JS. Seven steps to the diagnosis of NSAIDs hypersensitivity: how to apply a new classification in real practice? *Allergy Asthma Immunol Res.* 2015 Jul;7(4):312-20. doi: 10.4168/air.2015.7.4.312.
2. 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 Oct;68(10):1219-32. doi: 10.1111/all.12260.
3. Picado C. Mechanism of aspirin sensitivity. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2006 May;6(3):198-202.
4. Kim SH, Choi H, Yoon MG, Ye YM, Park HS. Dipeptidyl-peptidase 10 as a genetic biomarker for the aspirin-exacerbated respiratory disease phenotype. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015 Mar;114(3):208-13. doi: 10.1016/j.ana.2014.12.003.
5. Ledford DK, Wenzel SE, Lockey RF. Aspirin or other nonsteroidal inflammatory agent exacerbated asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014 Nov-Dec;2(6):653-7. doi: 10.1016/j.jaip.2014.09.009.
6. Chu DK, Lee DJ, Lee KM, Schünemann HJ, Szczeklik W, Lee JM. Benefits and harms of aspirin desensitization for aspirin-exacerbated respiratory disease: a systematic review and meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2019 Sep 13. doi: 10.1002/alf.22428.