

УДК 615.035.4

Еременко Ю.Е., Котович А.Н.

Республиканский научно-практический центр оториноларингологии, Минск, Беларусь

Eremenko Ju., Katovich A.

Republican Scientific and Practical Centre of Otorhinolaryngology, Minsk, Belarus

Десенситизация аспирином у пациентов с астматической триадой

Desensitization of aspirin in aspirin-exacerbated respiratory disease

Резюме

В статье представлена обзорная информация по методу лечения аспириновой триады десенситизацией аспирином. По данным литературы, длительная терапия аспирином эффективна в 87% случаев астматической триады. Данный эффект сохраняется в течение более 10 лет, а благодаря явлению кросс-десенситизации пациенты могут принимать любой тип НПВС без риска появления респираторной реакции.

Ключевые слова: хронический полипозный риносинусит, аспириновая триада, AERD-заболевания, лечение астматической триады, бронхиальная астма, десенситизация аспирином.

Abstract

The article presents an overview of desensitization of aspirin in aspirin-exacerbated respiratory disease. According to the literature treatment of aspirin is effective in 87% of aspirin-exacerbated respiratory disease. This effect persists more than 10 years. Patients can receive any type of NSAIDs without the risk of respiratory reaction because of the phenomenon of cross-desensitization.

Keywords: chronic polypoid rhinosinusitis, treatment of patients with aspirin-exacerbated respiratory disease, aspirin-exacerbated respiratory disease, bronchial asthma, desensitization of aspirin.

Астматическая триада (АТ) или аспириновая триада (aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD)) включает в себя: бронхиальную астму (БА), хронический полипозный риносинусит (ХПРС), непереносимость аспирина и других нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Пациенты с данным синдромом в анамнезе имеют рецидивирующие заболевания верхних и нижних дыхательных путей [1].

Ацетилсалициловая кислота (аспирин) внедрена в клиническую практику в 1899 г. как анальгезирующее и жаропонижающее средство. Спустя 4 года Dr. Franke описал аллергическую реакцию на прием аспирина в виде ларингоспазма и шока, а в 1905 г. Barnett опубликовал два случая затрудненного дыхания на фоне приема аспирина.

Впервые зависимость между полипозным ринитом и гиперчувствительностью к аспирину выявил Francis в 1919 г., в 1922 г. Widal установил связь между непереносимостью аспирина, полипозным ринитом и бронхиальной астмой [2]. Термин «аспириновая триада» введен Samter and Beers в 1968 г. [3].

По данным литературы, распространенность аспириновой триады колеблется в диапазоне от 0,6% до 2,5% среди общего населения и между 2% и 23% среди пациентов, страдающих астмой [4]. Распространенность чувствительности к аспирину у пациентов с БА и полипозом носа оценена в 25,6% [5]. Часто аспириновая триада протекает в скрытой форме, без явных признаков непереносимости аспирина и других НПВС. По мнению некоторых авторов, у большинства пациентов с ХПРС наблюдается скрытая непереносимость НПВС. Многие часто употребляемые в пищу продукты питания (яблоки, апельсины, огурцы, капуста, клубника и т.д.) содержат салицилаты, что приводит к развитию эозинофильного воспаления в полости носа и в дальнейшем – к росту полипов у салицилат-чувствительных пациентов. По данным европейского опроса, 15% пациентов с бронхиальной астмой не знали о чувствительности к аспирину до проведения провокацией аспирином и получения положительных результатов. По результатам метаанализа 15 исследований, в которых использовался пероральный аспирин для диагностики AERD-заболеваний у взрослых пациентов с астмой, средняя распространенность АТ составила 21%, а у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом – 30–40% [6].

Согласно современной классификации AERD-заболевания относятся к I типу псевдоаллергических реакций, независящих от IgE. Ключевая роль в патогенезе АТ по-прежнему отводится особенности метаболизма арахидоновой кислоты. У пациентов с аспириновой триадой происходит ингибирование фермента циклооксигеназы (ЦОГ), что ведет к активизации альтернативного пути метаболизма арахидоновой кислоты, катализируемого 5-липоксигеназой (5-ЛОГ). Продукты липоксигеназного пути распада арахидоновой кислоты – лейкотриены (ЛТ) – являются мощными провоспалительными медиаторами, в сотни и тысячи раз более активными, чем гистамин и простагландины. Эти вещества вызывают также отек и гиперреактивность бронхов, гиперсекрецию слизи [7]. Через ЦОГ-путь синтезируется простагландин E2 (ПГЕ2), который является ингибитором 5-ЛОГ и образования ЛТ. Аспирин ингибирует продукцию ПГЕ2, высвобождая ингибированный фермент 5-липоксигеназы, что ведет к увеличению продукции лейкотриенов [8]. Снижение синтеза ПГЕ2 также приводит к снижению стабилизации тучных клеток и повышению выделения ими гистамина и триптазы (см. рисунок) [9].

В дыхательных путях 5-липоксигеназа присутствует в нескольких типах лейкоцитов и активируется во время аллергического воспаления. Промежуточным продуктом в ходе функционирования ферментной системы 5-ЛОГ является лейкотриен A4 (ЛТА4) – нестабильный эпоксид, который может превращаться в лейкотриен B4 (ЛТB4) или лейкотриен C4 (ЛТС4). Далее ЛТС4 с помощью гамма-глутамилтрансферазы превращается в ЛТD4 и затем с помощью дипептидазы – в ЛТE4. Лейкотриен E4

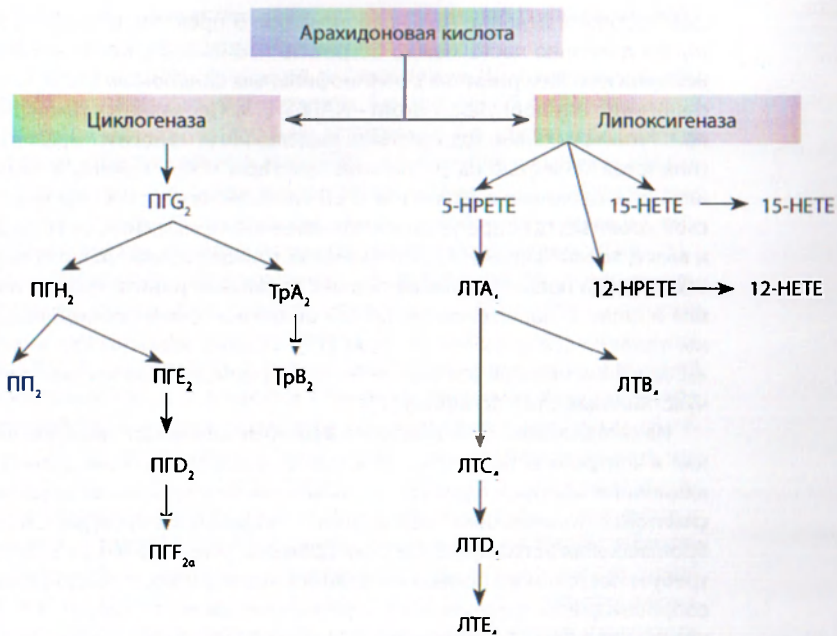


Схема метаболизма арахидоновой кислоты

рами (в совокупности они составляют медленно реагирующую субстанцию анафилаксии) и играют ключевую роль в воспалительной реакции при бронхиальной астме, поскольку они увеличивают сосудистую проницаемость, усиливая отек слизистой бронхов, вызывают повышенную секрецию слизи бронхиальными железами с нарушением клиренса бронхиального содержимого. Лейкотриены LTC₄, LTD₄ и LTE₄ обозначаются как цистеиновые лейкотриены (CysLTs) и имеют наиболее важное значение при сокращении гладких мышц бронхов [10]. Эти вещества могут оказывать и другие существенные воздействия, например, вызывать отек, гиперреактивность бронхов и изменять секрецию слизи. CysLTs активируют три основных рецептора с дифференциальной селективностью (CysLT1, CysLT2 и GPR17). Стимуляция этих рецепторов, главным образом CysLT1, определяет большинство симптомов БА [11]. Данный рецептор находится на поверхности большинства клеток, таких как моноциты, макрофаги, эозинофилы, базофилы, тучные клетки, нейтрофилы, Т-клетки, В-лимфоциты, плюрипотентные кроветворные клетки, интерстициальные клетки слизистой оболочки носа, клетки гладкой мускулатуры дыхательных путей, бронхиальные фибробласты и эндотелиальные клетки сосудов [12], и его активация способствует проявлению большинства цистеиновых лейкотриенов (CysLTs), которые имеют отношение к патофизиологическим изменениям у пациентов с бронхиальной астмой [13].

Несмотря на возросшее понимание патогенеза БА, в настоящее

диагностика и лечение AERD-заболеваний. В практике оториноларинголога довольно часто можно встретить пациентов с так называемым неаллергическим ринитом с эозинофильным синдромом (none allergic rhinitis with eosinophylic syndrom – NARES) [13]. Проявляется такой ринит приступами чихания, водянистыми выделениями из носа и выраженной гиперреактивностью на различные триггеры после приема аспирина или пиразолоновых препаратов. В отделяемом из носа и в периферической крови всегда определяется повышенное содержание, от 10 до 20% и выше, эозинофилов [14]. Аспириновая триада развивается в среднем через 2 года после появления первых признаков ринита. Размер полипов и степень поражения слизистой оболочки прямо пропорциональны тяжести аспириновой триады [15]. Однако клиническая картина заболевания не является надежным критерием для диагностики гиперчувствительности к аспирину [16].

На сегодняшний день наиболее эффективным лекарством для лечения и контроля астмы являются высокие поддерживающие дозы ингаляционных кортикостероидов, а также длительное лечение назальных симптомов топическими стероидами. У пациентов с триадой Сэмтера бронхиальная астма протекает, как правило, тяжелее и в 4 из 5 случаев требует постоянного приема ингаляционных кортикостероидов и часто сопровождается системными анафилактическими реакциями [17]. Для некоторых форм БА у пациентов с АТ из-за перестройки слизистой оболочки дыхательных путей изменения могут быть устойчивы к обычному фармакологическому лечению [5]. В настоящее время появился новый класс противовоспалительных противоастматических препаратов – антагонисты лейкотриеновых рецепторов. Доказана клиническая эффективность препаратов монтелукаст и зафирлукаст в терапии пациентов с АТ. Однако, несмотря на существование множества консервативных и хирургических методов лечения хронического полипозного риносинусита у пациентов с аспириновой триадой, достигнуть полного излечения удается редко, а рецидивы заболевания приходится наблюдать достаточно часто.

Одна из главных целей в борьбе с AERD-заболеваниями – уменьшение воспаления слизистой оболочки с целью предотвращения образования полипов полости носа и обострения приступов астмы [18]. Первыми авторами, описавшими 72-часовой рефрактерный период после перорального приема аспирина у аспирин-чувствительного пациента в 1976 г., были Zeiss и Loskey [19]. В 1980 г. Stevenson с соавторами впервые описал первые случаи лечения AERD-заболевания десенсибилизацией аспирином [20].

В 1980 г. Stevenson и соавторы [20] сообщили о двух аспирин-чувствительных астматических пациентах, которые стали невосприимчивы к аспирину после его однократного приема. Оба пациента после десенсибилизации отмечали улучшение течения заболевания, уменьшение заложенности носа и улучшение обоняния. Спустя 4 года было проведено первое рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое перекрестное исследование десенсибилизации у 25 пациентов с аспириновой триадой. Исследование показало значительное улучшение симптомов риносинусита и уменьшение суточного использования

изменений в лечении астмы, фиксировались низкие показатели ОФВ1 (объем форсированного выдоха в первую секунду).

По данным ретроспективного исследования 107 пациентов с диагнозом АТ, разделенных на две группы: 1-я группа – 65 пациентов, которым проводилась десенситизация аспирином, 2-я группа – 42 пациента, которые избегали приема всех НПВС, в 1-й группе пациентов наблюдалось значительное снижение числа госпитализаций, амбулаторных посещений, инфекций верхних дыхательных путей, операций на околоносовых пазухах, использования системных кортикостероидов [21].

При проведении долгосрочного исследования 65 аспирин-чувствительных пациентов в клинике Скриппса с 1988 по 1994 г., которые прошли десенситизацию аспирином с ежедневной пероральной дозой в 1300 мг, сообщалось о значительном снижении числа инфекций околоносовых пазух, улучшении обоняния, снижении приступов астмы, потребления кортикостероидов по сравнению с периодом до терапии [22]. Это исследование было первым доказательством того, что десенситизация аспирином фактически уменьшает агрессивные темпы роста и рецидивирования полипозного риносинусита у пациентов с аспириновой триадой в течение длительного времени. Необходимость хирургического лечения на околоносовых синусах снизилась от одной операции в 3 года до одной операции в 9 лет [23]. В результате десенситизации аспирином пациентов с AERD-заболеваниями снижалась необходимость эндоскопических хирургических вмешательств на околоносовых пазухах, данные были подтверждены проведенными исследованиями [24], в том числе одно рандомизированное контролируемое испытание [25]. Все эти результаты были получены в начале 4-й недели после начала протокола десенситизации [26]. Однако данный способ лечения не вызывает регрессии уже существующих полипов [8].

В ходе исследования в клинике Скриппса с 1995 по 2000 г. 172 человека с аспириновой триадой были десенситизированы аспирином, доза составила 1300 мг аспирина в день, а затем пациентов наблюдали в течение от 1 года до 5 лет. Объективные измерения клинических данных были получены в начале исследования, через 6 месяцев лечения и в конце первого года наблюдения. Улучшение клинических симптомов заболевания, уменьшение дозы кортикостероидов были зафиксированы через 6 месяцев и не снижались в течение 1–5 лет исследования [27]. Такие же результаты были получены после 1–6 лет ежедневного приема 325–650 мг аспирина два раза в день [7].

Эффекты десенситизации аспирином временные, так как она не является иммунотерапией; если перерыв в приеме препарата более чем 72 ч, то чувствительность к аспирину восстанавливается в течение нескольких дней [21]. Кроме того, данный метод лечения позволяет добиться кросс-десенситизации ко всем нестероидным противовоспалительным средствам.

Необходимость хронического приема аспирина приводит к нескольким побочным эффектам, поэтому данный способ подходит не для всех пациентов. По данным некоторых авторов, около 30% пациентов имели раздражение слизистой желудка из-за приема ацетилсалициловой кислоты. В недавних исследованиях...

широко распространенной доступностью ингибиторов протонной помпы и мизопростола (синтетический аналог простагландина E1) [22].

Высокий риск желудочных кровотечений, язв, эрозий слизистой желудка спровоцировал некоторых авторов искать наиболее низкую дозу для достижения контроля заболевания, что привело к противоречивым результатам. Например: суточная доза менее 81 мг, по данным литературы, может вызвать толерантность, но она не имеет никакого влияния на течение заболевания [28], а доза 100 мг в день, по данным многих исследований, показала многообещающие результаты [24], в то время как одним автором было отмечено, что доза в 100 мг неэффективна в предотвращении рецидивов полипов и контроля астмы [29].

В последнее время были проведены исследования с эндоназальным использованием лизин-аспирина, поскольку он имеет более низкий риск возникновения побочных реакций. В основном были получены хорошие результаты в лечении заложенности носа. В исследовании Patriarca и др. [30] 43 пациента с хроническим полипозным риносинуситом принимали интраназально лизин-аспирин с последующим увеличением дозы, 20, 200 и 2000 мг соответственно. За 5-летний период наблюдения рецидивирование полипоза было значительно ниже в группе терапии по сравнению с контрольной группой. В 2005 г. было проведено первое рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, перекрестное исследование десенситизации начиная с низкой дозы (16 мг) интраназального введения лизин-аспирина у пациентов с АТ. Исследования показали значительное снижение числа воспалительных клеток в слизистой оболочке носа, экспрессирующих CysLT-рецептор, однако не была доказана существенная клиническая польза. Отсутствие клинического эффекта могло быть также связано с низким числом пациентов [31].

Таким образом, длительная терапия аспирином эффективна в 87% случаев астматической триады. Данный эффект сохраняется в течение более 10 лет, а благодаря явлению кросс-десенситизации пациенты могут принимать любой тип НПВС без риска появления респираторной реакции [32]. Использование интраназальных кортикостероидов пациентам с хроническим полипозным риносинуситом является неотъемлемой схемой лечения и, как правило, должно быть продолжено в сочетании с долгосрочным приемом аспирина. Эндоназальное использование лизин-аспирина оказывает выраженный местный противовоспалительный эффект и снижает риск возникновения побочных реакций.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Stevenson D., Sanchez-Borges M., Szczekilik A. (2001) Classification of allergic and pseudo-allergic reactions to drugs that inhibit cyclooxygenase enzymes. *Ann Allergy Asthma Immunol.*, no 87, pp. 1-4.
2. *Bronhial'naya astma. Global'naya strategiya* (1996) [Bronchial asthma. Global Strategy]. Prilozhenie k zhurnalu "Pul'monologiya". M., 196 p. (in Russian).
3. Samter M., Beers R. (1968) Intolerance to aspirin. Clinical studies and consideration of its pathogenesis. *Ann Intern Med.*, no 68, pp. 975-983.
4. Jenneck C., Juergens U., Buecheler M., Novak N. (2007) Pathogenesis, diagnosis and treatment of aspirin intolerance. *Allergy Asthma Immunol.*, no 99, pp. 13-21.

5. Szczeklik A., Nizankowska J., Duplaga M. (2000) Natural history of aspirin-induced asthma. AIANI investigators European Network on aspirin induced asthma. *Eur Resp J.*, no 16, pp. 432–436.
6. Szczeklik A. (2010) Aspirin induced asthma: a tribute to John Vane as a source of inspiration. *Pharmacol Rep.*, no 62, pp. 526–529.
7. Ortega-Loayza A., Raza S., Minis A. (2010) Aspirin desensitization/challenge in 3 patients with unstable angina. *Am J Med Sci.*, no 340, pp. 418–420.
8. Ferguson B., Otto B., Pant H. (2009) When surgery, antibiotics and steroids fail to resolve chronic rhinosinusitis. *Immunol Allergy Clin North Am.*, no 29, pp. 719–732.
9. Stevenson D. (2009) Aspirin sensitivity and desensitization for asthma and sinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep.*, no 9, pp. 155–163.
10. Montuschi P., Sala A., Dahlén S., Folco G. (2007) Pharmacological modulation of the leukotriene pathway in allergic airway disease. *Drug Discov Today*, no 12, pp. 404–412.
11. Narayanankutty A., Resendiz-Hernandez J., Falfan-Valencia R., Teran L. (2013) Biochemical pathogenesis of aspirin exacerbated respiratory disease (AERD). *Clin Biochem.*, no 46, pp. 566–578.
12. Montuschi P. (2008) Leukotrienes, antileukotrienes and asthma. *Mini Rev Med Chem.*, no 8, pp. 647–656.
13. Kowalski M., Makowaska J., Blanca M., Bavbek S., Bochenek G., Bousquet J. (2011) Hypersensitivity to NSAIDs-classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA and Ga2len/Hanna. *Allergy*, no 66, pp. 818–829.
14. Trofimenko S., Volkov A. (2001) *Allergicheskie zabolovaniya nosa i okolonosovyh pazuh* [Allergic diseases of the nose and paranasal sinuses]. Rostov. 352 p. (in Russian).
15. Jenkins C., Costello J., Hodge L. (2004) Systematic review of prevalence of aspirin-induced asthma and its implications for clinical practice. *BMJ*, no 328, pp. 434–440.
16. Viola M., Rumi G., Valuzzi R., Gaeta F., Caruso C., Romano A. (2010) Assessing potential determinants of positive provocation tests with NSAID hypersensitivity. *Clin Exp Allergy*, no 41, pp. 96–103.
17. Montuschi P., Barnes P. (2011) New perspectives in pharmacological treatment of mild persistent asthma. *Drug Discov Today*, no 16, pp. 1084–1091.
18. Simon R. (2004) Adverse respiratory reactions to aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Curr Allergy Asthma Rep.*, no 4, pp. 17–24.
19. Pfaar O., Klimek L. (2006) Aspirin desensitization in aspirin intolerance: update on current standards and recent improvements. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.*, no 6, pp. 161–166.
20. Stevenson D., Simon R., Mathison D. (1980) Aspirin-sensitive asthma: tolerance to aspirin after positive oral aspirin challenges. *J Allergy Clin Immunol.*, no 66, pp. 82–88.
21. Sweet J., Stevenson D., Simon R., Mathison D. (1990) Long term effects of aspirin desensitization treatment for aspirin-sensitive rhinosinusitis asthma. *J Allergy Clin Immunol.*, no 85 (1 Pt 1), pp. 59–65.
22. Klimek L., Pfaar O. (2009) Aspirin intolerance: does desensitization alter the course of the disease? *Immunol Allergy Clin North Am.*, no 29, pp. 669–675.
23. Castells M. (2009) Rapid desensitization for hypersensitivity reactions to medications. *Immunol Allergy Clin North Am.*, no 29, pp. 585–606.
24. McCains K., Kountakis S. (2006) Medical and surgical considerations in patients with Samter's triad. *Am J Rhinol.*, no 20, pp. 573–576.
25. Lee J., Simon R., Stevenson D. (2007) Selection of aspirin dosages for aspirin desensitization treatment in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol.*, no 119, pp. 157–164.
26. Berges-Gimeno M., Simon R., Stevenson D. (2003) Early effects of aspirin desensitization treatment in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol.*, no 90, pp. 338–341.
27. Szczeklik A., Stevenson D. (2003) Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol.*, no 111, pp. 913–921.
28. White A., Stevenson D. (2010) Does suppression of IL-4 synthesis by aspirin explain the therapeutic benefit of aspirin desensitization treatment? *J Allergy Clin Immunol.*, no 126, pp. 745–746.
29. Rozsasi A., Polzehl D., Deutschle T. (2008) Long term treatment with aspirin desensitization: a prospective clinical trial comparing 100 and 300 mg aspirin daily. *Allergy*, no 63, pp. 1228–1234.
30. Patriarca G., Schiavino D., Nucera E. (1991) Prevention of relapse in nasal polyposis. *Lancet*, no 337, p. 1488.
31. Parikh A., Scadding G. (2005) Intranasal lysine-aspirin in aspirin-sensitive nasal polyposis: a controlled trial. *Laryngoscope*, no 115, pp. 1385–1390.
32. Berges-Gimeno M., Simon R., Stevenson D. (2003) Long term treatment with aspirin desensitization in asthmatic patients with aspirin exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol.*, no 111, pp. 180–186.

Поступила / Received: 18.02.2016

Контакты / Contacts: ijr@elibrary.ru