

АСПИРИН-ИНДУЦИРАНА АСТМА– СПЕЦИФИЧНА ФОРМА НА АСТМА

*Сања Балџиева Гордана Панова, Сања, Аница Балџиева
Медицински факултет Гоце Делчев - Штип*

ВОБЕД

Терминот АИА-аспирин индуцирана астма е најдобриот опис на агресивното и континуирано воспалување на дишните патишта, комбинирано со егзацербација на астма и ринитис по апликација на аспирин и повеќето нестероидни анти-инфламаторни лекови (NSAIDs). Разбирањето на аспиринската интолеранција од медицинска гледна точка е многу важно во случаи кога пациентот треба да се лекува со некој лек од оваа група, на пример при ревматоиден артритис.

Покрај маестралноста на аспирирот и другите лекови од групата на нестероидни анти-инфламаторни лекови (NSAID), истите се покажале и како контраиндицирани кај некои асматици. Токму оваа група на пациенти се вбројува во АИА – аспирин-индуцирана астма.

Астмата е хронична воспалителна болест на дишните патишта, која често започнува уште во детството, иако постојат податоци дека понекогаш самата може да исчезне, а голем е бројот на пациенти кои ја имаат целиот живот.[1]

Пациент со тешка клиничка слика и потврда дека претходно аплицирал орално аспирин лесно се дијагностицира како АИА. Но не секогаш АИА има исти почетоци, тек, резултати.

Кај повеќето пациенти, најчесто, прво се јавуваат симптоми на ринитис, кој следи во повеќето случаи по претходна вирусна респираторна болест. По одреден период од месеци, се развива хронична назална конгестија, аносмија и ринореа. При физикалната егзаминација често се откриваат назални полипи. Следното што се развива е бронхијална астма и осетливост на аспирин.

Вообичаените први симптоми на АИА (значи по апликација на аспирин, или друг од NSAID) се акутен напад на астма кој настанува во рок од неколку минути, најчесто после 30 минути до 3 часа, пратен со претерана ринореа, конјуктивална инфекција, периорбитални едеми, абдоминална болка, мал степен на уртикарија, понекогаш црвенило по главата и вратот.[2] Ако оваа состојба продолжи, станува повеќегодишна и тешко се лечи. Поврзана е со повторување, хронични воспаленија на синусите, аносмија и назална полипоза. Многу тешка клиничка слика, како исхемија на миокардот, може да се развие кај пациенти кои произведуваат екстремно големи количини на Cys-LT. Астма и АИА се манифестираат во просек 1 до 5 години по почетокот на ринитис.[3]

Хроничната идеопатска уртикарија со аспирин преосетливост на биохемиско ниво има големи сличности со АИА, но се разликува од АИА по тоа што е ограничена само на кожното и поткожното ткиво. [4]

Клиничката слика кај АИА прилично се разликува и е со потежок тек од астматичен напад без аспиринска сензитивност, каде се манифестираат повторливи акутни или субакутни епизоди од кашлање со оскуден искашлок, гушење, свирење и стегање во градите.[5]

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

Ретроспективно се разгледуваат податоци во период од 3 години и 3 месеци (мај, 2009 – август, 2012 година) од Астма Центарот кој го покрива регионот на Струмичката општина со 25 населени места. Во тој период се пријавени 273 случаи на астма, кај пациенти на возраст од 15 до 86 години. Од тие пријавени случаи на астма во разгледуваниот период, 3 случаи се дијагностицирани како аспирин-индуцирана астма.

Метод за дијагностицирање на АИА пред да се случи првиот напад на преосетливост нема. Но, постојат одредени состојби кои наведуваат на сомневање за АИА: [6]

1. историја на напади на диспнеа (астма) поврзани со ингестија на аспирин или други NSAID;
2. хронична и нерешлива назална конгестија и водена ринореа, особено ако кожни алерго-тестови се негативни;
3. назална полипоза;
4. пансинуситис дијагностициран со компјутерска томографија;
5. неколку напади на астма без очигледна причина кои бараат хоспитализација во одделот за интензивна нега.

Дијагнозата може да биде потврдена само со одредени провокациони тестови каде се користат високи дози на аспирин. Според начинот на аплицирање на аспирин, тестовите се поделени на: орален, бронхијален (инхалиран), назален, интравенозен.[7] Оралните предизвикувачки тестови се најчесто користени каде се користат дози кои предизвикуваат позитивни реакции од 30 до 150 мг (просек 60-75 мг). Кај инхалационите тестови се аплицира аеросол од Llysine acetylsalicylic киселина и тестот е комплетен по 4 часа, а реакциите генерално се благ бронхоспазам и обично се ограничени на долниот дел од респираторниот тракт. Иако и оралниот и бронхијалниот тест имаат слични специфичности, оралниот тест има малку поголема сензитивност. Назалниот тест е доста атрактивен и понов тест со слични специфичности, но помала сензитивност од оралниот тест. Секогаш, било кој од тестовите да се избере, треба да биде проследен со „плацебо предизвик”.

РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЈА

Резултатите покажуваат дека 1,09% од астматичарите во разгледуваниот период имаат аспирин-индуцирана астма.

Студии за аспириин-индуцирана астма кај различни популации посочуваат преваленца во рангот од 1% до 20%, земајќи ги во предвид разликите во спроведените методи на дијагностицирање до разликите на популацијата која се разгледува.[8,9,10,11]

Базирано само на болничката историја на пациентите, инциденцата на аспириин сензитивни кај возрасни асматицари е 3-5%, но овој процент расте до 19% од поединечни возрасни асматицари предизвикани со орален аспириин. Дури и кај асматицари без историја за аспириин интолернација, 9% покажуваат сензитивност на предизвик со орален аспириин, а кај пациенти со риносинуситис преваленцата расте и до 34%. [12]

Сепак, проценка на преваленцата на АИА зависи од метод на дијагностицирање кој се користи. Се смета дека златен стандард во дијагностицирањето на АИА е орално земен или со инхалација аплициран аспириин. Според овие извори [3] резултатите од предизвикот со аспириин изнесуваат 20% (резултати кои речиси се поклопуваат со оние погоре споменати:19%), каде спаѓаат и пациенти-асматицари кои долго го користеле аспириинот (без тешка клиничка слика), но не сфатиле дека токму тој-аспириинот ја прави нивната астма полоша.

АИА е широко недијагностицирана кај асматицарите. Причините за тоа се целното избегнување на терапија од групата на NSAID кај пациенти кои се свесни за можните негативни реакции. Како причина се вбројува и недостаток на препознавање на блага NSAID-индуцирана реакција кај некои пациенти. Ако споредиме со податоци од европска анкета, процентот на асматицари кои се свесни за својата аспириин сензитивност пред добивање на позитивен аспириин провокација тест изнесува 8.15%. На нашиве простори ваква анкета не е спроведена, но од неофицијални податоци добиени од регионалните астма центри не едуцираноста на пациентите, оваа тешка состојба на астмата ја прават уште полоша и животозагрозувачка. Процентот на асматицари со АИА кај нас споредено во светски размери е понизок. Причините се бројни: случаи на АИА се дијагностицирани само кај лица со многу тешка клиничка слика кај кои специјалистичка интервенција е неопходна, помош од реаниматор задолжителна. Лицата се јавиле на лекар по потврдна апликација на аспириин, 30 минути до еден час, најчесто по просечна аплицирана доза од 50мг (30-100 мг).

Ако добиените проценти се разгледуваат во однос на податоците погоре наброени може без двоумење да се заклучи дека преваленцата е многу мала, а 3 случаи кои се дијагностицирани мал број. Сепак, зад ова има сеуште нерешени прашања: дали навистина преваленцата е ниска или степенот на дијагностицирање, препознавање на АИА се уште е на незавидно ниво.

Заеднички именител во основа на патогенезата е неспецифична хиперреактивност (хипериритабилност) на трахеобронхијалното стебло. Откриени се голем број на причинители на зголемена реактивност на дишните патишта кај АИА. Механизам по кој аспириинот предизвикува бронхоспазам сеуште не е расветлен, но во многу студии се поврзува со индукција на

генерирање на леукотриени, при што аспирирот е повластен индуктор. Еозинофилите се клетки кои се најактивирани при астматичен напад кај АИА. Аспирирот навлегува во белите крвни клетки како што се еозинофилите и таму има влијание врз метаболизмот на есенцијалната масна киселина – арахидонска киселина (АА). АИА е посредувана со девијација на метаболити на арахидонската киселина од циклооксигеназната (COX) кон липооксигеназната патека (LO), кои се двете главни патеки вклучени во метаболизмот на арахидонската киселина (АА). Има најмалку 2 COX ензими, кодирани од 2 различни гени.[13,14] Кога во организмот е присутен аспирин, молекули на аспирирот навлегуваат во внатрешноста на клетките и таму го инхибираат делувањето на ензимите PGHS1 I PGS2. Со тоа се прекинува синтезата на инхибиторниот простагландин и последнично се насочува метаболизмот на АА кон липооксигеназната патека. Резултат е зголемена синтеза на LTC4 кој се излучува од клетките[15]. Излучен се врзува за рецепторите на мускулните клетки на дишните патишта, а со тоа го намалува нивното движење. Ова се манифестира како напад на астма, токму оној бронхоспазам кој е во основата на астматичниот напад.

ПРЕПОРАКИ

Главните препораки во врска со лекувањето на астмата треба да се почитуваат и за АИА – системски кортикостероиди. Се препорачува избегнување на аспирин и медикаменти кои можат да содржат аспирин кај астматичари, со цел избегнување на животозагрозувачки реакции[16]. Од фармаколошката терапија се препорачуваат анти-LT лекови (zileuton, FLAP, zafirlukast). Возможна е и Аспирирот-десензибилизација. Пациент еднаш десензибилизиран, може да користи аспирин без понатамошни респираторни реакции. Хирургијата е неизбежна во случаите со назални полипи.

ЗАКЛУЧОК

Зголемената продукција на леукотриени LTC4 и намалената продукција на инхибиторите простагландини PGE2 поттикнуваат клиничка слика на АИА кај астматичари по ингестија на аспирин. Во регионот опфатен во иследувањето, преваленцата споредена со онаа на светско ниво е многу помала. Отсуство на тест за претходно дијагностицирање, непознавање на благите облици на аспириротска сензитивност како АИА, неедуцираноста на пациентите се дел од причините кои придонесуваат овој процент да биде понизок од вистинската состојба.

КОРИСТЕНА ЛИТЕРАТУРА

1. Prof. dr. sc. Vladimir Mićović, dr. med., ACTMA
2. Szczeklik, A. and D. Stevenson, 2003. Aspirin-induced asthma: Advances in pathogenesis, diagnosis and management. J. Allergy Clin Immunol.

3. Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin induced asthma. *EurRespir J* 2000;16:432–6
4. Stevenson DD, Simon RA. Sensitivity to aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drugs. In: Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, editors. *Allergy: principles and practice*. St.Louis: Mosby; 1998. p. 1225-34.
5. Проф.Д-р Владимир Цветанов, Алергиските болести во Р.Македонија, Скопје, 2006.
6. Andrew Szczeklik, MD, PhD,^a and Donald D. Stevenson, MD^b *Krakow, Poland, and La Jolla, Calif*
- 7.Bochenek G, Nizankowska E, Szczeklik A. Testing for aspirin hypersensitivity.*Allergy* 2002;57:562-5.17. 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.
8. Hedman J, Kaprio J, Poussa T, et al.Prevalence of asthma, aspirin intolerance, nasal polyposis and chronic obstructive pulmonary disease in a population-based study. *Int J Epidemiol* 1999;28:717–22.
9. McDonald JR, Mathison DA, Stevenson DD. Aspirin intolerance in asthma. Detection by oral challenge. *J Allergy Clin Immunol* 1972;50:198–207.
10. Spector SL, Wangaard CH, Farr RS. Aspirin and concomitant idiosyncrasies in adult asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 1979;64:500–6.
11. Falliers CJ. Aspirin and subtypes of asthma: risk factor analysis. *J Allergy Clin Immunol* 1973;52:141–7
12. Holgate ST, Boushey HA, Fabbri LM, Sampson AP, (1999) *Drug-induced asthma: NSAIDs, beta-blockers and ACE inhibitors. in Difficult asthma. eds Holgate ST, Boushey HA, Fabbri LM (Martin Dunitz, London), pp 127–146,*
13. Szczeklik A. The cyclooxygenase theory of aspirin-induced asthma. *EurRespir J* 1990;3:588-93
14. Szczeklik A, Sanak M. The role of COX-1 and COX-2 in asthma pathogenesis and its significance in the use of selective inhibitors. *Clin Exp Allergy* 2002;32:339-42.
15. Asist. mag. Andrej Dobovišek, Aspirinska intoleranca pri astmatičnih bolnikih, Maribor, 2010.
- 16.Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 1997. NHLBI/WHO Workshop Report.National Heart Lung and Blood Institute, Publication No. 95-3659.

**ASPIRIN-INDUCED ASTHMA
-SPECIFIC FORM OF ASTHMA**

INTRODUCTION

The term *AIA-exacerbated respiratory disease* is the best description of the aggressive and continuous inflammatory disease of the airways, combined with exacerbation of asthma and rhinitis attacks, after ingestion of ASA and most nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).

Aspirin (other NSAIDs) is contra-indicated for asthmatics because aspirin (other NSAIDs) precipitate asthmatic attacks in patients with bronchial asthma. Asthmatic patients who are sensitive to aspirin and possibly other NSAIDs, are commonly referred to as aspirin-sensitive asthmatics.

Asthma is a chronic inflammatory disease of the airways that often starts in childhood, although there are data that sometimes itself may disappear, and many of the patients that have whole life. [1]

In most patients, symptoms of rhinitis first occur during the third decade, often after a viral respiratory illness. Over a period of months, chronic nasal congestion, anosmia, and rhinorrhoea develop. Physical examination often reveals nasal polyps. Bronchial asthma and sensitivity to aspirin develops next.

After ingestion of aspirin or an NSAID, an acute asthma attack occurs within a few minutes up to three hours, usually accompanied by profuse rhinorrhoea, conjunctival infection, periorbital oedema, and sometimes a scarlet flushing of the head and neck [2]. Rarely, in patients who produce extremely high amounts of Cys-LT, myocardial ischemia may develop. Asthma and sensitivity to ASA become manifest an average of 1 to 5 years after the onset of rhinitis [3].

Chronic idiopathic urticaria with ASA hypersensitivity, which is characterized by remarkable similarity to AIA at a biochemical level, is differentiated from AIA, inasmuch as it is confined to the cutaneous and subcutaneous tissues. ASA is a common precipitant of life-threatening attacks of asthma [4].

The clinical presentation for AIA is different and is more difficult than the asthma attack without aspirin sensitivity, which manifests itself with recurrent acute or subacute episodes of cough with some sputum, breathlessness, wheezing and tightness in the chest. [5]

MATERIALS AND METHODS

Retrospectively are considered data for a period of 3 years and 3 months (May, 2008 - August 2011) of the Asthma Center which covers the region of Strumica municipality with 25 villages. In that period are reported 273 cases of asthma in patients aged 15 to 86 years. Of those reported cases of asthma in the reviewed period, 3 cases were diagnosed as aspirin-induced asthma.

There is not a method for diagnosing AIA before the first attack of hypersensitivity. The presence of AIA should be suspected in cases presenting:[6]

1. a history of attacks of dyspnea (asthma) associated with ingestion of ASA and other NSAIDs,
2. chronic and intractable nasal congestion and watery rhinorrhea, particularly if allergy skin tests are negative,
3. nasal polyposis,
4. pansinusitis by computed tomography scanning, and
5. severe attacks of asthma without apparent cause requiring hospitalization in an intensive care unit.

Diagnosis can be established with certainty only by provocation tests using increasing doses of ASA. There are 4 types of provocation tests, depending on the route of ASA administration: oral, bronchial (inhaled), nasal, and intravenous[7]. Oral challenge tests are most commonly performed; in most patients, threshold doses evoke positive reactions after the ingestion of 30 to 150 mg ASA (average, 60-75 mg). In inhalation tests, aerosols of Llysine acetylsalicylic acid are administered; the test can be completed in 4 hours, and reactions are generally mild bronchospasm, and usually restricted to the lower respiratory tract. Both oral and bronchial tests have similar specificity, but the oral test has somewhat higher sensitivity. Nasal provocation testing is an attractive research model its value, however, is limited by reduced sensitivity in comparison with oral provocation testing. All of these tests should always be preceded by "placebo challenge".

RESULTS AND DISCUSSION

The results show that 1.09% of people suffering from asthma in the reviewed period have aspirin-induced asthma.

Studies of aspirin induced asthma in different populations have found prevalences ranging from 1% to 20%, with the differences being attributed either to the methods of diagnosis or differences in the populations being assessed [8.9.10.11]

Based on patients' histories alone, the incidence of ASA sensitivity in asthmatic adults is 3% to 5%, but this percentage rises to 19% when adult asthmatic patients are prospectively challenged with ASA. Even in asmatics without a history of aspirin intolerance, 9% show sensitivity to oral challenging with aspirin and in patients with rhinosinusitis prevalence grows up to 34%.[12]

Estimates of the prevalence of aspirin induced asthma depend on the methods used, however. It has been suggested that the gold standard for diagnosing aspirin induced asthma should be either oral or inhaled challenge with aspirin. Challenge studies[3] have suggested prevalences as high as 20%(results similar to above mentioned 19%) in some populations and it is possible that many patients are diagnosed who did not realise that aspirin made their asthma worse.

AIA seems to be underdiagnosed worldwide. The reason for the underreporting of aspirin hypersensitivity may include the deliberate avoidance of NSAIDs by asthmatics aware of the risk of adverse reactions, or a lack of recognition by patients of mild NSAID-induced reactions because of their delayed onset of reaction. Underdiagnosis of aspirin sensitivity is also the result of the lack of routine aspirin challenge testing of asthmatic patients.

If the obtained percentages are discussed in respect to the data listed above can undoubtedly be concluded that the prevalence is very low, and 3 cases diagnosed small number. However, behind this there are still unresolved issues: whether indeed the prevalence is low or the level of diagnosis-recognition of AIA is still unenviable level.

Common denominator in the pathogenesis is the non-specific hyperresponsiveness to the tracheobronchial tree. There are many reasons that can increase sensibility to the airways. Mechanism by which aspirin causes bronchospasm has not been solved, but many studies are associated with induction of generating leukotrienes, whereas aspirin is preferential inducer.

Aspirin go into white blood cells such as eosinophils and there impact on the metabolism of essential fatty acid - arachidonic acid (AA). The biochemical pathways involved in aspirin-sensitive asthma are not fully established. However, aspirin hypersensitivity is likely to be mediated by a deviation of the arachidonic acid metabolic pathway toward excessive leukotriene (LT) production. Cyclo-oxygenase (COX) and lipoxygenase(LO) are two main pathways involved in the metabolism of arachidonic acid (AA). It is now well recognized that there are at least 2 COX enzymes, COX-1 and COX-2, coded by 2 different genes[13,14]. Aspirin molecules penetrate inside the cells and there inhibit the action of enzymes PGHS1 I PGS2. This interrupts prostaglandin synthesis inhibitor and guide the metabolism of AA to lipoxygenase pathway. The result is increased synthesis of LTC₄ which is secreted by cells [15]. Excreted binds to receptors on muscle cells of the airways, thereby reducing their movements. This manifests itself as asthma, with bronchospasm which underlies the asthma attack

RECOMMENDATIONS

The general rules concerning treatment of the asthma associated with AIA do not differ from the accepted guidelines for the management of asthma-systemic corticosteroids. To prevent life-threatening reactions, patients with AIA should avoid ASA, all products containing it.[16]. Anti-LT drugs are being used currently in the treatment of patients with AIA . All patients with AIA can be desensitized to ASA during oral ASA challenges. Once desensitized, patients can ingest ASA on a continuous basis without further respiratory reactions. Surgery is inevitable in cases with nasal polyps.

CONCLUSION

Increased production of leukotriene LTC₄ and decreased production of prostaglandin PGE₂ promote clinical picture of the AIA in asthmatics after ingestion of aspirin. The prevalence in the region covered by the investigation, compared with the prevalence worldwide is much smaller. Lack of pre-test diagnosis, beyond recognition of mild forms of aspirin sensitivity as AIA, not sufficiently informed patients are part of the reasons contributing to this percentage is lower than the real situation.

REFERENCES

1. Prof. dr. sc. Vladimir Mićović, dr. med., ACTMA

2. Szczeklik, A. and D. Stevenson, 2003. Aspirin-induced asthma: Advances in pathogenesis, diagnosis and management. *J. Allergy Clin Immunol.*
3. Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin induced asthma. *EurRespir J* 2000;16:432–6
4. Stevenson DD, Simon RA. Sensitivity to aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drugs. In: Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, editors. *Allergy: principles and practice*. St.Louis: Mosby; 1998. p. 1225-34.
5. Проф.Д-р Владимир Цветанов, Алергиските болести во Р.Македонија, Скопје, 2006.
6. Andrew Szczeklik, MD, PhD,^a and Donald D. Stevenson, MD^b *Krakow, Poland, and La Jolla, Calif*
7. Bochenek G, Nizankowska E, Szczeklik A. Testing for aspirin hypersensitivity. *Allergy* 2002;57:562-5.17. 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.
8. Hedman J, Kaprio J, Poussa T, et al. Prevalence of asthma, aspirin intolerance, nasal polyposis and chronic obstructive pulmonary disease in a population-based study. *Int J Epidemiol* 1999;28:717–22.
9. McDonald JR, Mathison DA, Stevenson DD. Aspirin intolerance in asthma. Detection by oral challenge. *J Allergy Clin Immunol* 1972;50:198–207.
10. Spector SL, Wangaard CH, Farr RS. Aspirin and concomitant idiosyncrasies in adult asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 1979;64:500–6.
11. Falliers CJ. Aspirin and subtypes of asthma: risk factor analysis. *J Allergy Clin Immunol* 1973;52:141–7
12. Holgate ST, Boushey HA, Fabbri LM, Sampson AP, (1999) *Drug-induced asthma: NSAIDs, beta-blockers and ACE inhibitors. in Difficult asthma. eds Holgate ST, Boushey HA, Fabbri LM (Martin Dunitz, London), pp 127–146,*
13. Szczeklik A. The cyclooxygenase theory of aspirin-induced asthma. *EurRespir J* 1990;3:588-93
14. Szczeklik A, Sanak M. The role of COX-1 and COX-2 in asthma pathogenesis and its significance in the use of selective inhibitors. *Clin Exp Allergy* 2002;32:339-42.
15. Asist. mag. Andrej Dobovišek, Aspirinska intoleranca pri astmatičnih bolnikih, Maribor, 2010.
16. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 1997. NHLBI/WHO Workshop Report. National Heart Lung and Blood Institute, Publication No. 95-3659.