

Alergološka in imunološka sekcija SZD

Združenje otorinolaringologov in cervikofacialnih kirurgov SZD

Bolnišnica Golnik – Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo

Zbornik sestanka:

Aspirinska intoleranca in rinitis

Ljubljana, Medicinska fakulteta

22. april 2006

Izdajatelj

Bolnišnica Golnik - Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo

Urednik zbornika

Mitja Košnik, predsednik Alergološke in imunološke sekcije SZD

Organizacija srečanja

Robert Marčun

Ljubljana, Medicinska fakulteta

22. april 2006

CIP - Kataložni zapis o publikaciji

Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

616.211-002(063)

615.212.015.5(063)

ASPIRINSKA intoleranca in rinitis : zbornik prispevkov,
Ljubljana, 22. april 2006 / [urednik zbornika Mitja Košnik]. -
Golnik : Bolnišnica, Klinični oddelek za pljučne bolezni in
alergijo, 2006

ISBN 961-90883-9-5

1. Košnik, Mitja

226410496

ASPIRINSKA INTOLERANCA IN RINITIS

Program*

Delovno predsedstvo: <i>Stanislav Šuškovič, Jernej Podboj</i>	
9:00	PREDSTAVITEV NOVE ALERGOLOŠKE TERAPIJE: anti IgE <i>Mitja Košnik</i>
9:20	ASPIRIN IN NESTEROIDNI ANTIREVMATIKI- FARMAKOLOGIJA <i>Tina Morgan</i>
9:40	PREOBČUTLJIVOST ZA ASPIRIN – DIAGNOSTIČNI TESTI IN VIVO <i>Nisera Bajrovič</i>
10:00	DIAGNOSTIČNI TESTI IN-VITRO: ASPIRINSKA INTOLERANCA IN EKSPRESIJA COX-1 IN COX-2 <i>Peter Korošec, Tina Morgan, Nisera Bajrovič, Ema Mušič, Mira Šilar, Mitja Košnik</i>
10:20	STANDARDIZACIJA NOSNEGA IZPIRKA <i>Ljubica Ravnikar</i>
10:40	ODMOR - KAVA
11:00	ALERGIJSKI RINITISI IN ZAPLETI PRI OTROCIH <i>Simona Eva Žitnik, Jernej Podboj</i>
11:20	ALERGIJA PRI BOLNIKI Z ASPIRINSKO INTOLERANCO <i>Spudič Štefan, Podboj Jernej, Soklič Košak Tanja</i>
11:40	MEDIKAMENTOZNO ZDRAVLJENJE NOSNE POLIPOZE IN ASTME PRI BOLNIKI Z ASPIRINSKO INTOLERANCO <i>Jernej Podboj, Ema Mušič</i>
12:00	ASTMA, ISHEMIČNA BOLEZEN SRCA IN PREJEMANJE ASPIRINA: PREDLOG SLOVENSkih USMERITEV <i>Mitja Košnik, Marko Noč</i>
12.20	SATELITSKI SIMPOZIJ: SCHERING PLOUGH
12.50	KOSILO
13: 40	SATELITSKI SIPOZIJ: MSD
Delovno predsedstvo: <i>Peter Kecelj, Imre Boršoš</i>	
14:10	PRIPRAVA BOLNIKOV S SINDROMOM ASPIRINSKE INTOLERANCE NA KIRURŠKI POSEG <i>Imre Boršoš, Klemen Jenko, Črtomir Igljič</i>
14:30	POSEBNOSTI ANESTEZIJE PRI BOLNIKI Z ASPIRINSKO INTOLERANCO <i>Janez Benedik, Sonja Skok-Marn</i>
14:50	ZDRAVLJENJE POOPERATIVNE BOLEČINE PRI BOLNIKI Z ASPIRINSKO INTOLERANCO <i>Boris ONIŠAK, Janez BENEDIK, Boris KOMAC</i>
15:10	USPEH KIRURŠKEGA ZDRAVLJENJA PRI BOLNIKI S SINDROMOM ASPIRINSKE INTOLERANCE <i>Imre Boršoš, Jernej Podboj, Klemen Jenko, Črtomir Igljič</i>
15:30	PROSTE TEME
15:50	OBČNI ZBOR ALERGOLOŠKE SEKCIJE

*Prispevki niso lektorirani in recenzirani. Prispevki odražajo stališča avtorjev in ne nujno tudi stališč ustanov, kjer so zaposleni.

PREDSTAVITEV NOVE ALERGOLOŠKE TERAPIJE: anti IgE

Mitja Košnik

Bolnišnica Golnik - Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo

TEŽKA ASTMA

Približno 5% bolnikov z astmo ima obliko bolezni, ki se je ne da urediti z uporabo standardnih zdravil. Bolniki imajo trajno okvarjeno ali močno variabilno pljučno funkcijo, vsakodneven težave, nočna prebujanja. Ti bolniki poleg velikih odmerkov inhalacijskih glukokortikoidov in dolgodelujočih bronhodilatatorjev potrebujejo dodatna protivnetna zdravila, npr sistemske glukokortikoide, ciklosporin, zaradi česar se pojavijo problemi s stranskimi učinki le-teh. Bolniki s težko astmo so nagnjeni k pogostim poslabšanjem bolezni, med katerim so potrebni obiski urgentne službe, hospitalizacije, poslabšanje astme pa lahko povzroči tudi smrt (1).

Zdravljenje težke astme sledi mednarodnim priporočilom za zdravljenje astme GINA (2). Pri bolniku z diagnozo težke astme je najprej treba preveriti diagnozo. Neredko se izkaže, da ima bolnik kakšno drugo bolezen, ali da ima poleg astme še kakšno drugo bolezen, ki je razlog za simptome. Precej bolnikov tudi ne prejema predpisanih zdravil, ali jih prejema v premajhnem odmerku.

Obravnava bolnikov s težko astmo je draga. Ocenjujejo, da za te bolnike porabimo kar 80% vsega denarja namenjenega zdravljenju astme (3).

OMALIZUMABA PRI ZDRAVLJENJU TEŽKE ASTME

Mesto omalizumaba pri zdravljenju astme opredeljujejo mednarodne smernice GINA (2).

Omalizumab je rekombinantno humanizirano monoklonsko protitelo uperjeno proti imunoglobulinom razreda IgE. Omalizumab z vezavo na IgE zavira vezanje protiteles IgE na površino celic, predvsem na mastocite in bazofilce. Na ta način omalizumab preprečuje alergijsko reakcijo na vdihane ali zaužite alergene s čimer se astma izboljša (4,5). Omalizumab so preučevali tako pri otrocih kot pri odraslih bolnikih z alergijsko astmo (6,7,8,9,10). Ugotovili so, da omalizumab:

- a. omogoča zmanjšanje dnevnega odmerka inhalacijskega glukokortikoida (11,12),
- b. zmanjšuje pogostnost težkih poslabšanj astme (obisk urgence, hospitalizacija) za 50% (11,12,13),
- c. povečuje zdravstveno kakovost življenja (14, 15),
- d. zmanjša ali odpravi potrebo po zdravljenju s sistemskimi glukokortikoidi,

Omalizumab se odmerja glede na telesno maso in koncentracijo protiteles IgE. Omalizumab je treba dajati parenteralno (pod kožo) na 2 ali 4 tedne.

Zdravilo je v redni klinični uporabi v ZDA in Nemčiji. Po trenutnih cenah za zdravilo, znašajo stroški za 14 dnevno zdravljenje 500 -1000 USD (16).

LITERATURA

1. Tough SC, Hessel PA, Ruff M, et al. Features that distinguish those who die from asthma from community controls with asthma. *J asthma* 1998; 35:657-65.
2. <http://www.ginasthma.com>
3. Godard P, Chanez P, Siraudin L, Nicoloyannis N, Duru G. Costs of asthma are correlated with severity: a 1-yr prospective study. *Eur Respir J* 2002;19:61-7.
4. Djukanovic R, Wilson SJ, Kraft M, et al. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:583-93.
5. Silkoff PE, Romero FA, Gupta N, Townley RG, Milgrom H. Exhaled nitric oxide in children with asthma receiving Xolair (omalizumab), a monoclonal anti-immunoglobulin E antibody. *Pediatrics* 2004;113:e308-12.
6. Ayres JG, Higgins B, Chilvers ER, Ayre G, Blogg M, Fox H. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. *Allergy* 2004;59:701-8.
7. Holgate ST, Chuchalin AG, Hebert J, et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 2004;34:632-8.
8. Bousquet J, Wenzel S, Holgate S, Lumry W, Freeman P, Fox H. Predicting response to omalizumab, an anti-IgE antibody, in patients with allergic asthma. *Chest*. 2004 ;125:1378-86.
9. Berger W, Gupta N, McAlary M, Fowler-Taylor A. Evaluation of long-term safety of the anti-IgE antibody, omalizumab, in children with allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91:182-8.
10. Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis. *Allergy* 2004;59:709-17.
11. Soler M, Matz J, Townley R, Buhl R, O'Brien J, Fox H, Thirlwell J, Gupta N, Della Cioppa G. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J* 2001;18:254-61.
12. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy. *Allergy* 2005;60:309-16.
13. Corren J, Casale T, Deniz Y, Ashby M. Omalizumab, a recombinant humanized anti-IgE antibody, reduces asthma-related emergency room visits and hospitalizations in patients with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:87-90.
14. Finn A, Gross G, van Bavel J, Lee T, Windom H, Everhard F, Fowler-Taylor A, Liu J, Gupta N. Omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:278-84.
15. Buhl R, Hanf G, Soler M, Bensch G, Wolfe J, Everhard F, Champain K, Fox H, Thirlwell J. The anti-IgE antibody omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with allergic asthma. *Eur Respir J* 2002;20:1088-94.
16. Oba Y, Salzman GA. Cost-effectiveness analysis of omalizumab in adults and adolescents with moderate-to-severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004 ;114:265-9.

ASPIRIN IN NESTEROIDNI ANTIREVMATIKI- FARMAKOLOGIJA

Tina Morgan

Bolnišnica Golnik - Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo

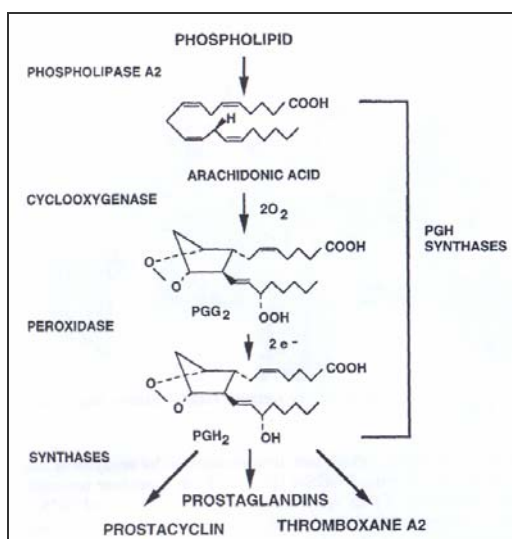
Uporaba drog rastlinskega izvora za lajšanje bolečine, vnetja in vročine sega do 3500 let v zgodovino. Zdravilna učinkovina v uporabljenih rastlinah je bila salicilna kislina, predhodnica aspirina. Prvič je bila sintetizirana leta 1859. Zaradi neprijetnega okusa in draženja sluznice prebavnega trakta so iskali primerno kemijsko modifikacijo, ki bi dala spojino z boljšimi lastnostmi. Tako je Hoffmann leta 1899 pri podjetju Bayer sintetiziral aspirin (ime izhaja iz a- za acetil in iz *Spiraea*- oslad, ena od rastlin, ki vsebuje salicilno kislino).¹

Mehanizem delovanja aspirina in nesteroidnih antirevmatikov (NSAR) pa je bil razvozan šele leta 1971, ko je Vane prejel Nobelovo nagrado za odkritje, da ta zdravila zavirajo sintezo prostaglandinov. Danes je sicer znano, da NSAR v večjih koncentracijah delujejo tudi imunomodulatorno preko indukcije apoptoze, zaviranja ekspresije adhezijskih molekul, izražanja provnetnih citokinov ipd, ni pa še znano, ali so ti učinki klinično pomembni pri koncentracijah, ki jih dosežemo *in vivo*.² Ob pomanjkanju trdnih dokazov še vedno privzemamo, da je poglavitni mehanizem delovanja NSAR in aspirina zaviranje encima ciklooksigenaze. Leta 1991 so spoznali, da obstajata dva izoencima ciklooksigenaze, ciklooksigenaza- 1 in -2 (COX-1 in COX-2). Odkrili so, da se COX-1 izraža predvsem konstitutivno, praktično v vseh tkivih, COX-2 pa inducibilno. Od tod domneva (še danes široko zastopana), da je encim COX-1 zaslužen za ohranitev fizioloških funkcij, COX-2 pa za patofiziološko dogajanje pri vnetnem odzivu. Sledilo je obdobje tekmovanja za sintezo specifičnih inhibitorjev COX-2. V terapijo so vpeljali t.i. koksibe. Po obsežni uporabi teh zdravil v kliničnih študijah (in po objavi rezultatov farmakoloških študij) pa se je izkazalo, da je taka zgodba o ciklooksigenazah hudo poenostavljena in netočna. Danes vemo, da se COX-2 izraža konstitutivno v ledvicah ter v možganih. Prostaglandini, ki pri tem nastanejo, sodelujejo pri izločanju renina, pri natriurezi ter pri vazodilataciji ledvičnega žilja. Pri vnetni reakciji pa sodeluje tudi metaboliti COX-1. Velja torej, da tudi COX-2 sodeluje pri fizioloških funkcijah, COX-1 pa pri patofizioloških.³

Ciklooksigenaza je pogovorno ime za encim prostaglandin endoperoksid H sintazo (PGHS). Katalizira pretvorbo arahidonske kisline v prostaglandin PGH₂. To je prva stopnja sinteze vseh prostaglandinov in tromboksana. Arahidonska kislina se sprošča iz membranskih fosfolipidov s pomočjo fosfolipaz A₂ (več oblik). Prostaglandin endoperoksid H sintazi sta glikozilirana hemoproteina, sestavljena iz dveh podenot, z dvema katalitičnima podenotama, ciklooksigenazno in peroksidazno (slika 1).

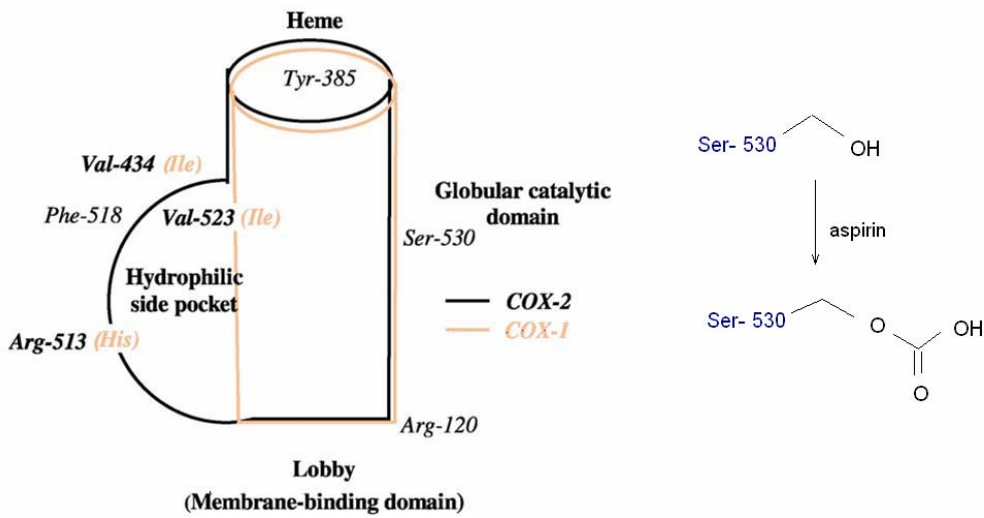
Aspirin in NSAR inhibirajo le ciklooksigenazno podenoto encima PGHS. Shematsko je predstavljena na sliki 2. Predstavlja jo kanal, obdan s hidrofobnimi aminokislinami, v katerega se namesti substrat,

arahidonska kislina. Z ionizirano karboksilno skupino interagira z argininom na mestu 120, na to mesto se z ionizirano karboksilno skupino vežejo tudi NSAR (vsi so šibke organske kisline, v fiziološkem okolju so zato ionizirani). **NSAR so torej kompetitivni inhibitorji COX, vežejo se na aktivno mesto encima in pri tem tekmujejo s fiziološkim substratom. Inhibicija je reverzibilna.** **Aspirina** ne uvrščamo mednje zaradi različnega mehanizma inhibicije COX, saj deluje tako, da **acetilira serin na mestu 530 (oz 516 na COX-2)**, ki se nahaja v hidrofobnem kanalu encima in tako prepreči vstavitvev arahidonata v aktivno mesto encima. **Inhibicija je ireverzibilna.**⁵ Encim COX-2 ima ob strani kanala še hidrofilen žep. Selektivni inhibitorji COX-2 so tako kot NSAR raverzibilni kompetitivni zaviralci (slika 2).



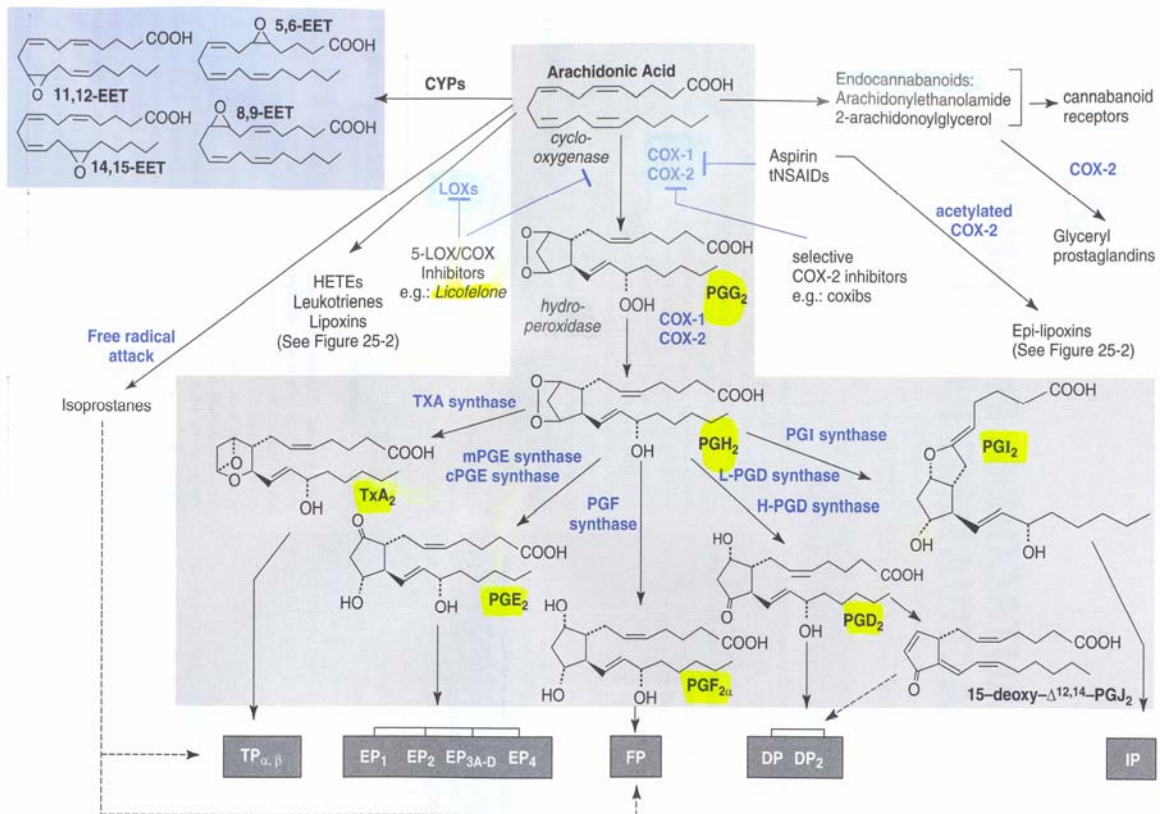
Slika 1: Metabolizem arahidonske kisline- prostanoidi ⁵

Specifičnost COX-2 je v tem, da acetiliran encim sicer ni več sposoben tvorbe prostaglandinov, vendar pa lahko tvori 15 (R)-HETE (15-hidroksitetraenojska kislina), ki se nato lahko metabolizira z lipoksigenazo (5-LOX) v t.i.epilipoksine, ki imajo po nekaterih farmakoloških študijah imunomodulatorne učinke (slika 3).⁶



Slika 2: Shematski prikaz aktivnega mesta ciklooksigenaze in delvanja aspirina (reakcija acetiliranja)⁴

Metabolizem arahidonata pa poteka še po drugih poteh, metabolizirajo ga tudi lipoksigenaze, citokromi. Te poti so prepletene, metaboliti ene poti lahko vplivajo na drugo, natančneje se še ne pozna interakcija med njimi.



Slika 3: Metabolizem arahidonata⁸

Ireverzibilna narava inhibicije COX-1 je podlaga za antiagregacijsko delovanje aspirina. COX-1 je namreč poglavitni vir sinteze tromboksana A₂ (TxA₂). Trombocitna COX-1 se acetilira že predsystemske, v portalnem obtoku, trombociti pa nimajo jedra in zato ne morejo sintetizirati novih molekul encima. Aspirin nato hitro popolnoma hidrolizira do salicilne kisline, ki pa ne inhibira ciklooksigenaz.. Zaradi tega antiagregacijsko delujejo že majhni odmerki aspirina.

V zvezi z razliko v mehanizmu delovanja aspirina in NSAR se danes pojavljajo razlage za t.i. fenomen aspirinske tolerance, torej neuspeha kardioprotektivne terapije z aspirinom. V epidemioloških študijah se je izkazalo, da sočasna uporaba NSAR z aspirinom v antiagregacijskih odmerkih zmanjša delovanje aspirina. Razlago za ta fenomen ponujajo s tekmovanjem za dostop do COX-1. NSAR naj bi z vezavo na aktivno mesto encima preprečili delovanje aspirina nanj, ker pa delujejo reverzibilno, encima ne inhibirajo trajno.

Nesteroidni antirevmatiki so zelo heterogena skupina učinkovin, vsi pa so organske kisline. Iz GIT se hitro in popolnoma absorbirajo. Vsi se metabolizirajo v jetrih. Razlikujejo se predvsem po razpolovnem času. Vsi se zelo obsežno vežejo na plazemske proteine (95-99%), predvsem na albumin. Vezava nanj jim omogoča prehod v sinovijsko tekočino. Obsežna vezava na plazemske proteine je lahko vzrok interakcij z drugimi zdravilnimi učinkovinami, saj z izpodrivanjem v serum povečajo koncentracijo proste učinkovine. Interakcija je lahko klinično pomembna pri sočasni terapiji z varfarinom, hipoglikemičnimi sulfonilsečninami ter metotreksatom.

Pri uporabi vseh NSAR je možna hepatotoksičnost. Pri že obstoječi jetrni okvari izberemo raje tiste, ki se v jetrih **ne** metabolizirajo z oksidacijo (glej tabelo 1).⁷

Tudi med klasičnimi NSAR obstaja med učinkovinami različna afiniteta do COX-1 oz. COX-2. Večjo afiniteto za COX-1 imajo (padajoča afiniteta): naproksen, aspirin, indometacin, ketoprofen, ibuprofen. Večjo afiniteto za COX-2 imajo: nimesulid, meloksikam, etodolak, diklofenak.¹

učinkovina	vezava na plaz.proteine [%]	t_{1/2} [h]	primarna metabolna pot
aspirin	85-95	14-20 min	hidroliza, konjugacija, glukuronidacija
celekoksib	97	11-16	konjugacija
diklofenak	99,7	1-2	oksidacija
etodolak	95	7	oksidacija , konjugacija
ibuprofen	98-99	2-2,5	oksidacija
indometacin	>90	4,5-6	oksidacija , konjugacija

ketoprofen	98,7	2-4	konjugacija
meloksikam	99	13-20	oksidacija
nabumeton	>99	22,5-30	oksidacija
naproksen	99	12-15	konjugacija, oksidacija
oksaprozin	>99,5	50-60	oksidacija, konjugacija
piroksikam	>99	30-86	oksidacija

Tabela 1: Farmakokinetični podatki za NSAR ⁷

Protibolečinsko delovanje

Mehanizem posredovanja prostaglandinov pri nocicepciji ni pojasnjen.

Delujejo pri blagi do srednje močni bolečini, posebej če je ta prisotna zaradi vnetja. Učinkovito blažijo tudi postoperativno bolečino. Visceralne bolečine ne blažijo z izjemo bolečin ob menstruaciji, saj so prostaglandini odgovorni za krče endometrija in ostale simptome dismenoreje.

Antipiretično delovanje

Citokini (IL-1, IL-6, TNF- α) inducirajo sintezo PGE₂, ki v hipotalamusu sproži nastavitev termoregulacijskega centra na višjo telesno temperaturo, posledica je povečanje nastanka in zmanjšanje izgube telesne toplote. ⁸

Vpliv na krvni tlak, poslabšanje ledvične insuficience

Pri normovolemičnih ljudeh z normalno ledvično funkcijo nimajo vpliva. Pri stanjih aktivacije sistema renin-angiotenzin-aldosteron (srčno popuščanje, jetrna ciroza, hipovolemija,...) pa so prostaglandini (verjetno PGE₂ in PGI₂) ključni za ohranitev pretoka skozi ledvice. Vazodilatatorni prostaglandini tudi ohranjajo natriurezo, zato lahko inhibicija sinteze prostaglandinov povzroči povečanje krvnega tlaka.

Povečano tveganje za miokardi infarkt

Verjetno je posledica predvsem povečanja krvnega tlaka in inhibicije sinteze prostaciklina (PGI₂) v žilnem endotelu, ki je predvsem produkt COX-2. ⁹

Zaradi tega je FDA izdala posebno opozorilo glede uporabe NSAR in povečanja kardiovaskularne ogroženosti. ¹⁰

LITERATURA

1. Lidbury PS: Koncept ciklooksigenaze. Boehringer Ingelheim Pharma, podružnica Ljubljana
2. Vane JR, Botting RM: Mechanism of action of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Am J Med* 1998; 104: 2 S
3. Smith WL, Langenbach R: Why there are two cyclooxygenase isozymes. *J Clin Invest* 2001; 107 (12): 1491
4. Charlier C, Michaux C: Dual inhibition of cyclooxygenase-2 (COX-2) and 5-lipoxygenase (5-LOX) as a new strategy to provide safer non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Eur J Med Chem* 2003; (38): 645
5. Smith WL, Garavito RM, DeWitt DL: Prostaglandin Endoperoxide H Synthases (Cyclooxygenases)-1 and -2. *J Biol Chem* 1996; 271 (52): 33157
6. Serhan CN, Oliw E: Unorthodox routes to prostanoid formation: new twists in cyclooxygenase-initiated pathways. *J Clin Invest* 2001; 107(12): 1481
7. Davies NM, Skjodt NM: Choosing the Right NSAID for the Right Patient. A Pharmacokinetic Approach. *Clin Pharmacokinet* 2000; 38(5): 377
8. Burke A et al: Analgesic-antipyretic Agents; Pharmacotherapy of Gout, v Goodman & Gillman's The Pharmacological Basis of therapeutics. 11th Ed
9. Cheng HF: Cyclooxygenases, the Kidney, and Hypertension. *Hypertension* 2004; 43:525-530
10. <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/nsaids.htm>

PREOBČUTLJIVOST ZA ASPIRIN – DIAGNOSTIČNI TESTI IN VIVO

Nisera Bajrović

Bolnišnica Golnik - Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo

Aspirin (ASA) je najpomembnejše zdravilo iz skupine nesteroidnih antirevmatikov (NSAR). Zaradi svojih številnih lastnosti je najbolj uporabljano zdravilo po vsem svetu, leta 1950 celo zapisan v Guinnessovo knjigo kot najbolj prodajano sredstvo proti bolečinam.

Zaradi pogoste uporabe, dostopnosti brez recepta in navzkrižne reaktivnosti z drugimi NSARi je tudi preobčutljivost za ASA dokaj pogost pojav, predvsem pri bolnikih z astmo. Ocenjeno je, da do 20% odraslih in 5% otrok z astmo ne prenaša ASA. Večina teh bolnikov ima zmerno ali hudo astmo, pogosto pa gre za kombinacijo: astma, hiperplastični rinitis s polipozo in sinusitisom, preobčutljivost za ASA (aspirinska triada, Widalov trias).

Preobčutljivost za ASA se lahko kaže kot:

1. astma, rinitis, konjunktivitis
2. urtikarija / angioedem (akutna urtikarija po zaužitju ASA, ali poslabšanje kronične urtikarije)
3. psevdoanafilaksija s prizadetostjo kože, prebavil, dihal, kardiovaskularnega sistema

Zaradi navzkrižne reaktivnosti med ASA in drugimi NSARi moramo v primeru znane, predvsem pa potrjene preobčutljivosti za ASA odsvetovati tudi druge COX-1 NSARi. Paracetamol je redko navzkrižno reaktiven.

Navzkrižna reaktivnost med ASA in najpogosteje uporabljanimi NSARi : ibuprofen 98%, naproxen 100%, diklofenak 93%, paracetamol 7%.

V več desetletnem raziskovanju še ni najdena in vitro tehnika, ki bi razkrila preobčutljivost za ASA, zato je za opredelitev do prenašanja ASA potreben provokacijski test. Glavna indikacija za provokacijo je nepreprečljiva anamneza za preobčutljivost oziroma nejasni podatki o prenašanju ASA. Provokacijske teste opravljamo tudi v študijske namene ali z namenom desenzibilizacije.

Poznamo tri vrste provokacijskih testov, ki se razlikujejo po mestu vnosa ASA : oralni (OPT), bronhialni (inhalacijski (IPT)) in nosni (NPT). Izjemoma se uporablja intravenska provokacija z lysin-aspirinom, samo v študijske namene lokalna instilacija lysin-aspirina skozi bronhoskop. Protokoli testov v številnih centrih so si različni. Razlike so v odmerkih ASA, časovnih intervalih med posameznimi odmerki, kriterijih za pozitivnost testa. Zaradi teh razlik so rezultati različnih centrov težko primerljivi. Pri razkrivanju preobčutljivosti za ASA je OPT enako specifičen kot IPT, vendar veliko bolj senzitivnen. Negativen provokacijski test pri bolniku s pozitivno anamnezo ne izključuje preobčutljivosti, če bolnik

prejema sistemski glukokortikoid, ali je že dolgo na inhalacijskem, ali pa že več mesecev ni imel simptomov astme. IPT je lahko negativen pri bolnikih s sindromom urtikarija/ angioedem (bolniki brez respiratorne simptomatike), zato je v takih primerih potrebno opraviti OPT. Negativen NPT ne izključuje preobčutljivosti za ASA, potrebno je opraviti še IPT ali OPT. Oralni test bi morali opraviti vedno, kadar bolnikovo stanje to dopušča.

LITERATURA

E. Nizankowska, A. Bestynska-Krypel, A. Ćmiel, A. Szczeklik .Oral and bronchial provocation tests with aspirin for diagnosis of aspirin induced asthma. Eur Respir J 2000;15:863-869

L. J. Cormican, S. Farooque, D. R. Altmann and T. H. Lee.Improvements in an oral aspirin challenge protocol for the diagnosis of aspirin hypersensitivity. Clin Exp Allergy 2005; 35:717-722

DIAGNOSTIČNI TESTI IN-VITRO: ASPIRINSKA INTOLERANCA IN EKSPRESIJA COX-1 IN COX-2

Peter Korošec, Tina Morgan, Nisera Bajrovič, Ema Mušič, Mira Šilar, Mitja Košnik

Bolnišnica Golnik - Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo

Ciklooksigenaza je osnovni encim celičnega metabolizma prostaglandinov. Obstajata dve encimsko aktivni izoformi, ciklooksigenaza-1 (COX-1) in ciklooksigenaza-2 (COX-2). Izoencima sta si funkcionalno in strukturno podobna, saj delita več kot 60% skupne primarne sekvence. Nahajata se na zunanji površini endoplazemskega retikuluma oziroma na zunanji in notranji membrani jedrne ovojnice. COX-1 se konstitutivno izraža v večini celic in tkiv in skrbi za bazalni nivo sinteze prostaglandinov in s tem za celično homeostazo. COX-2 v fizioloških pogojih večinoma ni izražen, njegovo ekspresijo inducirajo različni dražljaji oziroma patološka stanja.

Postavili smo hipotezo, da so spremembe na nivoju regulacije COX-1 in/ali COX-2 povezane z aspirinsko intoleranco. Doslej najpogosteje opisani mehanizem aspirinske intolerance predvideva aktivacijo 5-lipooksigenazne (5-LO) poti zaradi inhibicije COX-1 in posledično povečano produkcijo cisteinil levkotrienov (C4, D4 in E4). Vendar so možne tudi druge poti, povezane predvsem z regulacijo na nivoju COX-2. Tako motena ekspresija COX-2 vpliva na nižjo produkcijo zaščitnega prostaglandina E2, kar lahko posledično vpliva na povišano sintezo cisteinil levkotrienov. Po drugi strani pa močno povečana ekspresija COX-2 ob prisotnosti aspirina inducira sintezo produktov 5-LO preko modificirane COX-2 aktivnosti v smeri produkcije 15-hidroksieikozatetraenojske kisline (15-HETE), ki jo 5-LO pot metabolizira v 15-epilipoksin. Merjenje nastajanja 15-HETE po stimulaciji z aspirinom (ASPI-Test) je trenutno eden bolj perspektivnih in vitro testov za ugotavljanje aspirinske intolerance.

Namen našega modela je bil ugotoviti nivo ekspresije encimov COX-1 in COX-2 po kratkotrajni kultivaciji in stimulaciji krvnih celic pri bolnikih z aspirinsko intoleranco in kontrolnih oseb. Nivo ekspresije smo ugotavljali s tribarvno pretočno citometrijo z znotrajceličnim markiranjem COX-1 in COX-2 na permeabiliziranih monocitih. Uporabili smo monoklonska protitelesa (klon AS70 in AS67), specifična za človeško rekombinantno COX-1 in COX-2. Ekspresijo smo ugotavljali po stimulaciji z lipopolisaharidom (LPS), z LPS in aspirinom, ali pa samo z aspirinom.

Rezultati testiranja so pokazali statistično značilno povečanje ekspresije COX-2 ob stimulaciji z LPS in aspirinom pri bolnikih z aspirinsko intoleranco (v obeh podskupinah- poslabšanje astme in urtikarija/angioedem) v primerjavi s stimulacijo samo z LPSom ($P < 0,001$). V kontrolni skupini nismo zaznali statistično značilnih razlik. Pri nobeni od testiranih oseb nismo opazili povišanja osnovnega nivoja ekspresije COX-1. Ti rezultati kažejo, da je močno povečana ekspresija COX-2 v vnetnih celicah povezana z jemanjem aspirina pri posameznikih z aspirinsko intoleranco. Posledica prevlade COX-2 je

povečano nastajanje 15-HETE in produktov 5-LO, kar je verjetno povezano s klinično reakcijo. Ti rezultati so pomemben prispevek k boljšemu razumevanju mehanizmov aspirinske intolerance in temeljni korak za postavitve in validacijo učinkovitega in vitro diagnostičnega modela za aspirinsko intoleranco.

ALERGIJSKI RINITISI IN ZAPLETI PRI OTROCIH

Simona Eva Žitnik, Jernej Podboj***

* SPS Pediatrična klinika v Ljubljani, Služba za alergologijo in revmatske bolezni

** Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Ljubljana

Alergijski pohod predstavlja naraven razvoj alergijskih bolezni, pri katerem gre za značilen potek senzibilizacije na prehrabene in inhalacijske alergene iz našega okolja. Pojavljanje simptomov alergijskih bolezni, kot so atopijski dermatitis, alergijski rinokonjunktivitis in alergijska astma je odvisno od starosti otroka in stopnje senzibilizacije. V prvem letu življenja se pri atopičnih otrocih pojavijo specifična protitelesa IgE razreda proti prehrabnim alergenom kot so beljakovine kravjega mleka, kokošjega jajca, pšenice, soje in arašidov. Dojenčki obolevajo največkrat s klinično sliko atopijskega dermatitisa ter simptomatiko s strani prebavil. Senzibilizacija na inhalacijske alergene, kot so pršica hišnega prahu, pelod cvetočih rastlin ter epitel dlakavih živali, se pojavi kasneje, največkrat po drugem letu starosti. Povezana je s klinično sliko alergijskega rinokonjunktivitisa, alergijske astme in redkeje atopijskega dermatitisa (1).

Alergijski rinitis je najpogostejša alergijska bolezen, ki prizadene do 40% šolskih otrok v razvitem svetu (2). Incidenca zaradi dednih dejavnikov ter dejavnikov okolja povsod po svetu narašča. Specifične morfološke posebnosti nosnega organa in imunološke značilnosti otroškega obdobja vplivajo na nastanek in potek vnetja nosne sluznice. Pri otrocih je simptomatika rinitisa pestrejša, zaradi tesnejše povezave s sosednjimi organi pa tudi nagnjenost h komorbinosti i zapletom večja.

Alergijske rinitise delimo po trajanju na sezonski in celoletni oz. po novih priporočilih na trajni (perzistentni) in občasni (intermitentni). O trajnem alergijskem rinitisu govorimo, kadar so simptomi prisotni več kot štiri dni v tednu, več kot štiri tedne. Če so simptomi redkejši, govorimo o občasnem rinitisu (3).

Vzrok za nastanek sezonskega alergijskega rinitisa (SAR) je največkrat z IgE posredovana preobčutljivost na pelod trav, dreves in plevelov. Spekter alergogenega peloda je odvisen od letnega časa, ter geografskih posebnosti. Sezonski alergijski rinitis se običajno prične akutno z srbenjem nosne sluznice, rinorejo ter kihanjem (4). V prvi fazi vnetnega odgovora prevladujejo med vnetnimi celicami predvsem mastociti s sproščanjem histamina ter prostoglandinov. Če SAR traja, preide v ospredje vnetje nosne sluznice z eozinofilno in limfocitno infiltracijo. Eozinofilci in limfociti izločajo citokine, ki povzročajo hipersekrecijo mukoznih žlez in otekanje tkiva. Slabša prehodnost nosu postane tudi vodilni simptom kroničnega alergijskega rinitisa. Ker histamin kot vnetni mediator ni več v ospredju, opažamo posledično znižano učinkovanje antihistaminikov (5). Enako velja za celoletni alergijski rinitis, ki nastane najpogosteje zaradi preobčutljivosti na pršico hišnega prahu, živalsko dlako in plesni. Ob

kroničnem alergijskem vnetju se poveča tudi število IgE receptorjev ter število IgE molekul vezanih na mastocitih. To povzroči t.i. »priming efek«, kar pomeni, da je ob nadaljevanju sezone povečane koncentracije alergena v okolju potrebno vse manj alergena, ki sproži simptomatiko alergijskega rinitisa.

Znana je povezava med alergijskim rinitisom in alergijsko astmo. Številne študije so dokazale, da ima do 40 % otrok z alergijskim rinitisom tudi alergijsko astmo. Astma naj bi bila posledica sistemskega vnetja katerega povzroči z alergenom sproženo alergijsko vnetje v predelu nosne sluznice. Dihala delujejo v tem primeru kot enotna dihalna cev. Uspešno obvladano vnetje alergijskega rinitisa posledično izboljša simptomatiko astme (6).

Alergijskemu rinitisu pri otrocih se pogosto pridruži alergijski konjunktivitis, gost retronazalni izcedek, zamašenost nosu, kašelj, pa tudi splošna znamenja sistemskega vnetja kot so glavobol, slabo počutje, bolečine v sklepih, mišicah in zaspanost. Otroci so utrujeni in slabše kognitivno sposobni (7).

Pri zapletih alergijskega rinitisa igra pomembno vlogo močno povečana žrelnica v tej starostni skupini otrok. Dodaten vzrok izrazitejšemu vnetju v zgornjem delu žrela je tudi povečana koncentracija vnetnih mediatorjev in alergenov, ki se kopičijo v tem predelu zaradi izrekanja sluzi iz nosnih votlin. Posledica motenega delovanja Evstahijeve tube so pogosta ponavljajoča se akutna vnetja srednjega ušesa. Tudi kronični izliv v srednjem ušesu je po nekaterih avtorjih pogosta posledica alergijskega rinitisa, medtem ko izkušnje drugih avtorjev in naše kažejo, da med obema boleznima ni dokazljive povezave. Ravno tako naj bi bil pogostejši pri otrocih z alergijskim rinitisom sinusitis, saj je zaradi vnetne otekline nosne sluznice moteno prezračevanje in čiščenje obnosnih votlin. Povečana žrelnica lahko povzroča smrčanje in motnje spanja z apnoami (8).

Diagnoza alergijskega rinitisa temelji na natančni anamnezi, kliničnem ORL pregledu in ustrezno alergološko diagnostiko. Osnovna načela zdravljenja alergijskega rinitisa pri otrocih so enaka kot pri odraslih, upoštevati moramo le nekatere omejitve pri uporabi zdravil ter indikacijah za kirurške posege. Poleg preprečevanja stika z vzročnimi alergeni, v kolikor je to mogoče, delujemo predvsem s farmakološkim pristopom. Pri tem največkrat uporabljamo kombinacijo antihistaminikov, lokalnih kortikosteroidov, pršil za izpiranje nosne sluznice, redkeje dekongestive in antiholinergike. Edino vzročno zdravljenje alergijskega rinitisa predstavlja specifična imunoterapija, ki je upravičena pri bolnikih z zmerno ter hudo obliko bolezni, kjer z obstoječimi ukrepi nismo bili uspešni. Ugoden učinek naj bi imela tudi pri preprečevanju razvoja alergijske astme.

Čeprav alergijski rinitis pomembno vpliva na obolevnost in kakovost življenja v otroškem obdobju, ostaja pogosto spregledan in neustrezno zdravljen. Zgodnja razpoznavna in pravilno usmerjeno zdravljenje bistveno pripomore k izboljšanju prognoze alergijskega rinitisa ter drugih alergijskih manifestacij v sklopu sistemskega vnetja, še posebej astme.

LITERATURA

1. Wahn U. What drives the allergic march? *Allergy* 2000; 55: 591-599.
2. Nathan RA, Meltzer EO, Selner JC, Storms W. Prevalence of allergic rhinitis in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99 (suppl): S808-14.
3. Scarupa MD, Kaliner MA. Rhinitis. Dosegljivo na URL.
http://www.worldallergy.org/profesional/allergic_disease_center/rhinitis/rhinitis_indepth.shtml
4. Podboj J, Kuhar M. Alergijski rinitis: klinična slika, diferencialna diagnoza in zdravljenje. V: Kuhar M, Avčin T eds. *Pediatrična alergologija*. Ljubljana: Lek d.d., 2002: 115-23.
5. Borish L. Allergic rhinitis: Systemic inflammation and implications for management. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 1021-31.
6. Meltzer EO. The relationship of rhinitis and asthma. *Allergy Asthma Proc* 2005; 26 (5): 336-40.
7. European Academy of Allergology and Clinical Immunology. The impact of allergic rhinitis on the quality of life and other airway diseases. *Allergy* 1998; 53:7-31.
8. Bernstein JM. The role of IgE-mediated hypersensitivity in the development of otitis media with effusion. *Otolaryngol Clin North Am* 1992; 25: 197-211.

ALERGIJA PRI BOLNIKIH Z ASPIRINSKO INTOLERANCO

*Spudič Štefan**, *Podboj Jernej***, *Soklič Košak Tanja***

* ORL oddelek, SB Novo mesto

** Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Klinični center Ljubljana

NAMEN

Z retrospektivno raziskavo smo želeli ugotoviti:

- ali pri bolnikih z aspirinsko intoleranco (AI), operiranih zaradi nosne polipoze, pride pogosteje do recidiva, če imajo hkrati tudi alergijo in
- ali je pri bolnikih z nosno polipozo v sklopu AI alergija pogostejša kot pri bolnikih z nosno polipozo brez AI.

METODE

Med 1.1.1994 in 30.6.2000 je bilo na Kliniki za ORL in CFK endoskopsko operiranih 70 bolnikov z nosno polipozo v okviru AI; 42 (60%) je bilo alergikov, 28 (40%) pa nealergikov. Skupini sta bili izenačeni po spolu, starosti, stopnji nosne polipoze, predoperativni medikamentozni pripravi, vrstah kirurških posegov in pooperativnem zdravljenju. Skupini alergikov in nealergikov z AI smo primerjali glede na pojav recidiva v opazovanem obdobju (med 24 in 102 meseci).

V letih 2003 in 2004 je bilo na Kliniki za ORL in CFK endoskopsko operiranih 228 bolnikov z nosno polipozo, med njimi 50 bolnikov z AI. Skupini sta bili izenačeni po starosti. Bolniki so bili predoperativno pregledani pri alergologu. Skupini bolnikov z nosno polipozo z in brez AI smo primerjali glede na pogostnost alergije.

REZULTATI

V skupini 42 alergikov z AI med leti 1994 in 2000 je bilo v opazovanem obdobju 9 (21%) pooperativnih recidivov, v skupini 28 nealergikov z AI pa 7 (44%) recidivov. Skupini se nista značilno razlikovali.

V skupini bolnikov z AI v letih 2003 in 2004 je bilo značilno več žensk (60%) kot v skupini bolnikov z nosno polipozo brez AI (24%), $p < 0.001$. Skupina bolnikov z AI je imela že pred operacijo značilno večje število recidivov nosne polipoze (povprečno 2 recidiva, $SD=3.7$, največ 21 recidivov) kot skupina bolnikov brez AI (povprečno 0.6 recidiva, $SD=1$), $p < 0.001$. V skupini bolnikov z nosno polipozo in AI je bilo značilno več (58%) alergikov kot v skupini bolnikov s polipi brez AI (35%), $p < 0.001$. V skupini bolnikov z AI se alergiki po številu recidivov polipoze pred operacijo niso značilno razlikovali od nealergikov, $p=0.9$.

ZAKLJUČEK

Med bolniki, operiranimi zaradi nosne polipoze v sklopu AI (1994-2000), se skupini z alergijo in brez alergije nista značilno razlikovali glede na pogostnost pooperativnega recidiva v opazovanem obdobju. Pogostnost alergije je bila značilno večja pri bolnikih z nosno polipozo in AI (2003-2004) kot pri bolnikih z nosno polipozo brez AI ($p < 0.001$). V skupini bolnikov z AI (2003-2004) se število recidivov pred operacijo med alergiki in nealergiki ni značilno razlikovalo ($p = 0.9$).

MEDIKAMENTOZNO ZDRAVLJENJE NOSNE POLIPOZE IN ASTME PRI BOLNIKIHZ ASPIRINSKO INTOLERANCO

Jernej Podboj, Ema Mušič***

*Klinika za ORL in CFK, Ljubljana

** Bolnišnica Golnik - Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo

ASPIRINSKA INTOLERANCA, NOSNA POLIPOZA IN ASTMA

Celokupna prevalenca nosne polipoze je med 1 in 4%. Etiologija je zelo različna, vendar nekateri procesi izrazito vplivajo na pogostost nosne polipoze. Nosna polipoza je pogostejša pri nealergijskih kot pri alergijskih oblikah kroničnih, predvsem eozinofilnih vnetij sluznice nosnega organa. Izrazito pogosto pa se pojavljajo polipi pri bolnikih z aspirinsko intoleranco (AI) (36-72%) (1).

Prevalenca AI v populaciji je približno 0,2%, pri bolnikih z rinitisom 1%, pri bolnikih z astmo in rinitisom 2,5 – 5,6%, pri bolnikih z nosno polipozo pa 13,8%. Astmo ima 90% bolnikov z AI, 36 – 61% takih bolnikov pa ima nosno polipozo. Približno 7% astmatikov ima nosno polipozo, do 20% astmatikov pa ima AI. Od 31 – 71% bolnikov z nosno polipozo ima astmo, 11 – 31% ima AI. Pogosto imajo bolniki z nosno polipozo in AI tudi alergijo, vendar ne vselej (2,3).

ZDRAVLJENJE NOSNE POLIPOZE PRI BOLNIKIHZ AI

Cilji zdravljenja nosne polipoze pri bolnikih z AI so odstranitev ali zmanjšanje nosnih polipov, vzpostavitev dihanja skozi nos, blažitev težav zaradi kroničnega vnetja (rinoreja, draženje in kihanje), normalizacija voaha, zaustavitev rasti in preprečevanje ponovne rasti polipov, preventiva poslabšanja astme in zdravljenje poslabšanj le-te.

Temeljno zdravljenje nosne polipoze je tudi pri bolnikih z AI medikamentozno, čeprav je kirurško zdravljenje pri njih pogostejše kot pri nekaterih drugih vrstah nosne polipoze.

Pomembno je, da zdravljenje usmerjamo individualno in ga prilagajamo posamezniku, oziroma vzroku vnetja ("terenu") in stopnji nosne polipoze ter bolnikovi odzivnosti na zdravila in njihove odmerke. Zdravnik mora bolnika čimbolj podrobno seznaniti z naravo bolezni, načinom zdravljenja, pomenom rednega jemanja zdravil in pričakovanimi rezultati. Bolniku moramo predstaviti temeljna dogajanja pri hipertrofičnem vnetju v nosni sluznici, kaj so polipi in kakšne so povezave med nosno in bronhialno sluznico (4).

Preventiva je sicer prvi ukrep pri zdravljenju vseh kroničnih hiperplastičnih rinitisov, vendar pri zdravljenju nosne polipoze pri bolnikih z AI nima tolikšnega pomena kot pri drugih vrstah vnetja. Kljub temu se morajo bolniki z AI in dokazano alergijo izogibati stikom z morebitnimi alergeni in dražečimi snovmi. Bolnikom prepovemo jemanje nekortikoidnih analgetikov, antipiretikov in antirevmatikov,

odsvetujemo hrano, ki vsebuje konzervanse in nekatera barvila. Benzoati so po kemični strukturi namreč zelo podobni salicilatam. Zamenjati moramo zdravila, ki lahko povzročajo ali pospešujejo nosno polipozo (antihipertoniki, hormonski preparati, psihosedativi), bolniki se morajo izogibati nespecifičnim dražljajem, na katere se nosna sluznica prekomerno odziva.

Pri **medikamentoznem zdravljenju** nosnih polipov pri bolnikih z AI uporabljamo nazalne in sistemske kortikosteroide, dekonjestive, fiziološko raztopino za izpiranje nosu, antiholinergike, antibiotike ob spremljajočem sinusitisu, pri bolnikih z istočasno alergijo tudi antihistaminike.

Najpomembnejše in najučinkovitejše zdravilo so kortikosteroidi, ki močno ublažijo vnetje. Lokalno uporabo kortikosteroidov priporočamo pri blagih oblikah nosne polipoze (stadij I in II) in kot vzdrževalno terapijo po operacijah in sistemskem kortikosteroidnem zdravljenju masivne nosne polipoze. Tudi zanje velja, da moramo dozo prilagoditi stopnji vnetja in odzivnosti na zdravilo. Lokalne kortikosteroide lahko odrasli uporabljajo dolgotrajno, bolj previdni moramo biti pri uporabi v otroškem obdobju. Ugotovljeno je, da lokalni kortikosteroidi pri pravilni uporabi ne povzročajo škodljivih sistemskih učinkov. Z optimiziranjem doze in zaščito nosne sluznice, npr. z uporabo fiziološke raztopine in vitaminskega mazila, lahko preprečimo ali vsaj ublažimo neugodne lokalne posledice, predvsem krvavitve iz nosu zaradi sušenja sluznice in nastanek perforacije nosnega pretina. Pomembno sredstvo pri zdravljenju rinitisov in nosne polipoze je izpiranje nosu s kapljicami ali s pršili s fiziološko raztopino. Na ta način izperemo iz nosne sluznice nakopičene mediatorje vnetja, razredčimo zgoščeno sluz in omogočimo boljše dihanje skozi nos, olajšamo delovanje migetalk in izboljšamo prezračevnost sinusov. Z uporabo fiziološke raztopine, ki sluznici ne škoduje in jo lahko neomejeno uporabljamo, se pogosto izognemo uporabi dekonjestivnih kapljic.

Pri zdravljenju masivne polipoze (stadij III in IV) uporabljamo občasno za krajša obdobja tudi sistemske kortikosteroidne zdravljenje. S t.im. interkurentnim zdravljenjem prekinemo začarani krog vnetja in dosežemo izboljšanje pri hudih, na lokalno kortikosteroidno zdravljenje rezistentnih oblikah polipoze ("medical polypectomy"). V ta namen uporabljamo 7 do 9 dni metilprednizolon (Medrol) v odmerkih od 32 do 64 mg v tabletah v eni dozi zjutraj. Med posameznimi cikli morajo biti vsaj 3-4 mesečni presledki. Seveda moramo še posebej pri sistemski uporabi kortikosteroidov upoštevati vse morebitne kontraindikacije kot so diabetes, hipertenzija, ulkusna bolezen, nosečnost, glaukom, herpes, psihična nestabilnost, napredovala osteoporoza, tuberkuloza, starost pod 12 let. Sistemska uporaba kortikosteroidov je tudi najpomembnejši del priprave na načrtovani kirurški poseg.

Pri bolnikih z nosno polipozo so ponavljajoči sinusitisi zaradi lokalnih dejavnikov lahko pogosti. Spremljajoči sinusitis zdravimo s širokospektralnimi antibiotiki, ki jih izberemo glede na najpogostejše povzročitelje kroničnega vnetja (poleg klasičnih povzročiteljev predvsem *S. aureus*, gramnegativni bacili, anaerobi, *Bacteroides spp.*, *Prevotella spp.*, *Fusobacterium spp.* in *Peptostreptococcus spp.*). Istočasno predpišemo intenzivno izpiranje nosu s fiziološko raztopino, nosni dekonjestiv in lokalni kortikosteroid v najvišjem odmerku.

Nekateri avtorji poročajo o uporabi antilevkotrienov pri bolnikih z nosno polipozo, astmo in AI. Ugotavljajo, da antilevkotrieni zmanjšajo nosne in pulmonalne simptome ter pogostost recidivov nosne

polipoze, da sinergistično delujejo z lokalnimi nosnimi kortikosteroidi in da pri nekaterih bolnikih zmanjšajo potrebo po uporabi nosnih kortikosteroidov (12,13).

Uporaba vseh zdravil mora biti pri vsakem bolniku posebej in sproti prilagojena vrsti in stopnji nosne polipoze. Zamenjati ali ukiniti moramo zdravila, ki so pri določni vrsti rinitisa sicer indicirana, vendar jih nekateri bolniki ne prenašajo ali pa so pri njih zaradi drugih bolezni kontraindicirana, pri drugih pa ne vodijo do pričakovanega izboljšanja ali celo povzročajo poslabšanje stanja (5,6).

Imunološko zdravljenje (specifična imunoterapija) je pri bolnikih z nosno polipozo le malokrat uspešno. Pri bolnikih z AI, ki morajo npr. zaradi revmatoidnega artritisa redno dobivati analgetike in antirevmatike, je indicirana desenzibilizacija na aspirin. Imunoterapijo pri bolnikih, ki imajo tudi alergijo na definirani alergen in hudo simptomatiko polipoze, zraven pa še astmo, priporočamo (7,8). S subkutano specifično imunoterapijo (SCIT) imamo pri nas in v svetu dobre rezultate že po prvih 2-3 letih standardiziranega postopka. Signifikantno se zmanjšajo simptomi rinitisa, polipoze in astme.

ZDRAVLJENJE ASPIRINSKE ASTME (AA)

Značilnosti aspirinske astme: Aspirin-acetilsalicilna kislina (ASA) in druga nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID) povzročajo bronhokonstrikcijo pri 10-20% odraslih astmatikov. Pojav imenujejo tudi aspirinska astma. AA je značilna za žene srednjih let, ki niso atopiki. Zanj je značilno: zmerna ali težka astma, intenzivnejše eozinofilno vnetje nosne in bronhialne sluznice kot pri običajni astmi, visoka prevalenca kroničnega rinosinusitisa in nosna polipoza. AA dokazujemo z anamnezo in provokacijskimi testi, ki so: oralni, bronhialni, nasalni, redko tudi i.v. Oralni in bronhialni test imata podobno specifičnost, oralni je nekoliko bolj senzitiven. Pri nas uporabljamo bronhialni test z lysin-ASA. Ugotovljeno je, da ASA in NSAID blokirajo ciklooksigenazno pot tako, da nastaja preobilica cisteinillevkotrienov in da se poveča ekspresija receptorjev zanje (9,10). V tem je razlaga, zakaj so v terapiji antilevkotrieni dobrodošla dodatna terapija.

Perzistentno vnetje bronhialne sluznice je razlog za zmerno do težko astmo, kjer ne gre za mehanizme atopijskega tipa. Aktivirajo jo endogeni in zunanji antigeni, ASA, lahko tudi avtoantigeni ali virusna infekcija, ki more biti tudi kronična.

Preventiva: Bolniki naj ne uživajo aspirina in zdravil, ki ga vsebujejo. Prav tako zanje niso primerni NSAID, ki so potentni inhibitorji COX-1. Pomembna je informiranost zdravnikov, medicinskih sester in bolnikov. Inhibitorji COX-2, npr. Meloxicam lahko povzroči blag bronhospazem, Rofecoxib in Celecoxib pa so bolj selektivni in jih bolnik z AA prenaša. Paracetamol je šibek inhibitor obeh, COX-1 in COX-2, najmočnejše pa inhibira COX-3, medtem ko inhibira COX-1 le pri zelo visokih koncentracijah. Zato pri dozah Paracetamola do 650 mg navadno pri AA ni težav. Pri dozah nad 1000 mg Paracetamola pa pri AA lahko nastopi bronhospazem. Svetujemo torej nižje doze.

Zdravljenje: Splošni principi zdravljenja AA so enaki kot pri astmi nasploh. Večina bolnikov z AA ima zmerno hudo ali hudo perzistentno astmo. Približno polovica bolnikov potrebuje v terapiji, ki preprečuje poslabšanja, tudi stalno vzdrževalno dozo sistemskih glukokortikoidov. Poročajo o nižji

potrebni dozi le-teh, če jih kombinirajo z antilevkotrieni. Pri AA so antilevkotrieni izpostavljeni kot protivnetna terapija, ki vzdržuje regulirano astmo in omogoča nižje doze GK inhalacijsko in sistemsko. Pri zdravljenju v inhalacijski obliki moramo vedeti, da intenzivnejše eozinofilno vnetje zahteva zelo visoke doze protivnetnih in olajševalnih zdravil, predvsem v poslabšanjih, višje pa tudi perzistentno.

Desenzibilizacija z ASA: Desenzibilizacijo izvajamo z oralno aplikacijo Aspirina, obstajajo različne sheme. Aplikacije so vsakodnevne. Govorimo o akutni in kronični hiposenzibilizaciji. Kronična pomeni terapijo z Aspirinom 2 tedna ali dlje. Po stopnjujočih se dozah so dosegli v observaciji 172 bolnikov dnevno dozo 1300 mg, jo aplicirali dnevno 6 mesecev in dosegli toleranco aspirina, tudi še po 1 letu in po 5 letih (17). Dosegli so tudi izboljšanje astme in nižjo vzdrževalno dozo sistemskih GK že po 6 mesecih. Bolniki so po postopku v urinu izločali manj LTE₄. Študirajo tudi aktiviranost celic v vneti sluznici, ki se po postopku zmanjša. Zmanjša se tudi bronhialna hiperreaktivnost.

Desenzibilizacijo za Aspirin priporočamo v naslednjih primerih:

1. Pri bolnikih, kjer so potrebne stalno ali intermitentno zelo visoke doze sistemskih GK za regulacijo astme.
2. Pri bolnikih, kjer so potrebne pogoste kirurške polipektomije ali drugi posegi v sinusih.
3. Pri bolnikih, kjer je indikacija za ASA/NSAID za zdravljenje drugih bolezni npr. artritisa, preprečevanje tromboembolizmov.

ZAKLJUČEK

Aspirinska intoleranca je kar pogosto vzrok nosne polipoze in aspirinske astme, nanjo naj bi mislili v 10-15% vseh primerov astme, zlasti težjih perzistentnih oblik. V ospredju dogajanja je intenzivno eozinofilno, hipertrofično vnetje sluznice, ki zahteva intenzivnejšo farmakoterapijo in v nosu neredko tudi kirurški poseg. Velikega pomena je tudi edukacija bolnika z razlago o posebnostih tega dogajanja v sluznici zgornjih in spodnjih dihal. Pri tej bolezni morata biti otorinolaringolg in pulmolog zares aktivna sodelavca in prijatelja.

LITERATURA

1. Sladek K, Szczeklik A. Cysteinyl leukotrienes overproduction and mast cell activation in aspirin-provoked bronchospasm in asthma. *Eur Resp J* 1993; 6:391-9.
2. Van der Baan B. Epidemiology and natural history. In: Mygind N, Lildholdt T eds. *Nasal polyposis*. Copenhagen: Munksgaard, 1997: 13-6.
3. K.G. Marshall, E.L. Attia, D.Danoff. Nasal polyps. In: K.G. Marshall, E.L. Attia, D.Danoff. *Disorders of the nose and paranasal sinuses*. Littleton, Massachusetts: PSG Publishing Comp. Inc., 1987: 217-33.
4. Passalacqua G, Ciprandi G, Canonica WG: The nose-lung interaction in allergic rhinitis and asthma: united airways disease. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2001; 1:7-13.

5. Naclerio RM, Mackay IS. Guidelines for the management of nasal polyposis. In: Mygind N, Lildholdt T eds. Nasal polyposis. Copenhagen: Munksgaard, 1997: 176-80.
6. Mygind N, Dahl R, Nielsen LP, Hilberg O, Bjerke T. Effect of corticosteroids on nasal blockage in rhinitis measured by objective methods. *Allergy* 1997; 52 (suppl. 40): 39-44.
7. DGAKI, ADA, GPA: Die spezifische Immunotherapie bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen. Leitlinien. *Allergo J* 2006; 15:56-74.
8. Novak N, Allam JP, Betten H, Haberstock J, Bieber T: The role of presenting cells at distinct anatomic side: they accelerate and they slow down allergies. *Allergy* 2004; 59:5-14.
9. Kim SH, Park HS: Pathogenesis of nonsteroidal antiinflammatory drug-induced asthma: Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology 2006;6:17-22.
10. Szczeklik A, Stevenson DD,: Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:913-921.
11. Berges-Gimeno M, Simon RA, Stevenson DD: Treatment with aspirin deensitisation in patients with aspirin exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:180-186.
12. Grundmann T, Topfner M. Treatment of ASS-associated polyposis (ASSAP) with a cysteinyl leukotriene receptor antagonist- a prospective drug study its antiinflammatory effects. *Laryngorhinootologie*. Oct, 2001;80(10): 576-582.
13. Malerba M, Radaeli A, Ceriani L, et al. Comparison of oral montelukast and inhaled fluticasone in the treatment of asthma associated with chronic rhinopolyposis: a single-blind, randomized, pilot study. *Curr Ther Res Clin Exp*. Jun, 2002;63(6): 355-365.

ASTMA, ISHEMIČNA BOLEZEN SRCA IN PREJEMANJE ASPIRINA: PREDLOG SLOVENSКИH USMERITEV

*Mitja Košnik**, *Marko Noč***

* Bolnišnica Golnik - Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo

**CIIM, Klinični center Ljubljana

ASPIRINSKA INTOLERANCA

- ❖ **Klinična slika**
- ❖ **Mehanizmi**

Aspirin in **nesteroidni antirevmatiki (NSAID)**, najbolj pa **pirazolonski analgetiki**, povzročajo psevdoalergijsko reakcijo zaradi zaviranja aktivnosti encima ciklooksigenaze. Preko tega mehanizma lahko povzročijo:

1. rinosinuzitis in/ali poslabšanje astme. K aspirinski intoleranci so nagnjeni bolniki z astmo, ki je nastala v odrasli dobi in s sočasno prisotnimi nosnimi polipi. Verjetnost aspirinske astme je večja pri težki astmi. Ena do dve tretjini teh bolnikov ima tudi pozitivne kožne teste alergije. Prevalenca aspirinske intolerance med odraslimi bolniki z astmo je 20% in se poveča na 34% pri bolnikih z astmo in nosnimi polipi. Večina bolnikov reagira na odmerek aspirina med 30 in 100 mg, reakcija se pojavi v pol ure do 3 ure po zaužitju.
2. urtikarijo in angioedem pri sicer zdravih osebah. Večina bolnikov reagira na odmerek aspirina med 150 in 650 mg, reakcija se pojavi v 1 do 4 urah po zaužitju..
3. poslabšanje kronične urtikarije (prevalenca približno 30% med bolniki s KU),

Verjetnost in teža reakcije po zaužitju NSAID je odvisna od odmerka zdravila in od zaviralnega učinka zdravila na ciklooksigenazo. Zaradi pričakovane navzkrižne reaktivnosti je po reakciji po enem od teh zdravil potrebno bolniku odsvetovati vsa zdravila iz omenjenih skupin. Tem bolnikom brez tveganja navzkrižne preobčutljivosti lahko predpišemo le centralne analgetike. Večina prenese tudi paracetamol. Bolje kot NSAID ti bolniki prenesejo selektivne zaviralce ciklooksigenaze COX2.

Pri nekaterih bolnikih pa je vzorec neprenašanja tak, kot da bi šlo za specifično reakcijo po le eni vrsti analgetika/antirevmatika:

4. urtikarija in angioedem pri sicer zdravih osebah, vendar le po eni vrsti analgetika. Incidenco ocenjujejo na 0,1% populacije, pri rednih uporabnikih analgetikov pa preko 3%. Reakcija se pojavi po tem, ko je bolnik tako zdravilo nekaj časa prejemal in dobro prenašal. Bolnik brez težav prenese drugo zdravilo iz skupine zaviralcev ciklooksigenaze, ne glede na moč zaviranja ciklooksigenaze.

5. anafilaktoidna reakcija po enem od analgetikov (vključno paracetamolom). Analgetiki so vzrok polovici anafilaktičnih reakcij po zdravilih. Polovico teh povzroči aspirin. Večina bolnikov reagira na odmerek aspirina med 10 in 60 mg, reakcija se pojavi v pol ure po zaužitju.

Bolniki z anafilaktoidno reakcijo po NSAID včasih prenašajo drugo zdravilo iz iste skupine, v teh primerih je prav tako prenašanje potrebno dokazati v hospitalnem provokacijskem testu.

Mehanizmi: Takojšnja reakcija po le eni vrsti analgetika (urtikarija, anafilaksija) je verjetno posredovana z mehanizmom IgE.

Reakcije, pri katerih bolnik reagira na več vrst analgetikov, je posledica zaviranja ciklooksigenaze. Ciklooksigenaza 1 (COX-1) je konstitutiven encim, ciklooksigenaza 2 (COX-2) pa inducibilen encim v poteku vnetja. Ciklooksigenaza pretvarja arahidonsko kislino v prekursor prostaglandinov in tromboksana. Bolniki z aspirinsko intoleranco so nagnjeni k večji spontani tvorbi levkotrienov, ki ravno tako nastajajo iz arahidonske kisline. Aspirinsko intoleranco povzročajo le zaviralci COX-1, na pa selektivni zaviralci COX-2. Za zavoro encima COX-1 pri preobčutljivih bolnikih so potrebni odmerki okrog 60 mg, medtem ko so pri zdravih ljudeh potrebni odmerki preko 325 mg. Verjetno je ključen mehanizem aspirinske intolerance v tem, da zavora COX-1 zmanjša tvorbo PGE₂, ki je zaviralec 5-lipoksigenaze, enega od ključnih encimov tvorbe levkotrienov.

Desenzibilizacija je možna pri bolnikih z aspirinsko astmo/rinitisom in pri bolnikih s specifično preobčutljivostjo (urtikarija, anafilaksija). Ni pa je možno izvesti pri kronični urtikariji.

ANTIAGREGACIJSKA ZDRAVILA (FARMAKOLOŠKO DELOVANJE, UČINKOVITOST)

- ❖ **Aspirin:** Z ireverzibilnim zaviranjem ciklooksigenaze zmanjša tvorjenje tromboksana.
- ❖ **Tiklopidin:** Zavira vezavo ADP na receptor in s tem prepreči aktivacijo adenilatove ciklaze.
- ❖ **Klopidogrel:** Zavira vezavo ADP na receptor in s tem prepreči aktivacijo adenilatove ciklaze.

INDIKACIJE ZA ANTIAGREGACIJSKO ZDRAVLJENJE (KDAJ, ODMERKI, PREFERENČNO ZDRAVILO)

- ❖ Ishemična bolezen srca: aspirin je izborna antiagregacijsko zdravilo pri ishemični bolezni srca, predvsem zato, ker deluje tudi protiventno. Uporablja se v odmerku 75-100 mg dnevno. Večji odmerki ne izboljšajo delovanja, le poveča se verjetnost neugodnih učinkov. Če ima bolnik ukusno bolezen, vseeno uporabimo ASA in dodatno zaviralec protonske črpalke.
- ❖ Akutni koronarni sindrom: uporabimo Aspirin Direct® v enkratnem odmerku 500 mg

PRISTOP K BOLNIKU Z IBS ALI AKS

Kadar imamo bolnika s stabilno ishemično boleznijo srca ali akutnim koronarnim sindromom, ga vprašamo, ali prenaša aspirin. Če bolnik ve, da prenaša aspirin ali katerokoli zdravilo, ki zavira COX-1, bolniku damo/predpišemo aspirin.

Izjemoma pa se znajdemo pred sledečimi kliničnimi problemi:

1. Čvrsta ali zelo verjetna diagnoza aspirinske intolerance. Bolnik ima akutni koronarni sindrom
2. Bolnik z astmo, status prenašanja aspirina ni poznan (bolnik ni še nikoli proti bolečinam vzel drugega kot paracetamol). Razvije se IBS
3. Bolnik je pred leti imel reakcijo z izpuščaji po nekem analgetiku. Sedaj se razvije IBS

Ad 1. Bolnik z akutnim koronarnim sindromom, ki navede:

1. da je imel z aspirinom izzvano poslabšanje astme
2. da je imel z aspirinom izzvano urtikarijo/angioedem ali celo anafilaksijo
3. da ima težko astmo ter hkrati nosne polipe in da ne ve, ali prenaša aspirin, ker ga še nikoli ni vzel

Bolnik ne dobi akutnega odmerka aspirina, temveč klopidogetrel 300 mg v bolusu in nato 75 mg dnevno. V nadaljnjem postopku zdravljenja se izvede desenzibilizacija (hospitalno), po kateri bolnik prejema le aspirin. Če desenzibilizacija ne uspe, bolnik vnaprej prejema klopidogetrel 75mg doživljensko.

Ad 2. Bolnik z novonastalo stabilno ishemično boleznijo srca, ki navede:

1. da ima težko astmo ter hkrati nosne polipe in da ne ve, ali prenaša aspirin, ker ga še nikoli ni vzel, naj se pri alergologu testira glede prenašanja aspirina. Do testiranja pri alergologu naj prejema tiklopidin.
2. da ima dobro urejeno astmo, brez dodatnih dejavnikov tveganja za aspirinsko intoleranco in da ne ve, ali prenaša aspirin, ker ga še nikoli ni vzel, vzame prvi 100 mg odmerek aspirina pri osebem zdravniku in počaka na opazovanju 2 uri.

Ad 3 Bolnik z novonastalo stabilno ishemično boleznijo srca, ki navede,

da je pred leti imel reakcijo z izpuščaji po nekem analgetiku, vzame prvi 75 -100 mg odmerek aspirina pri osebem zdravniku in počaka na opazovanju 2 uri. Če se pojavi izpuščaj, se bolnika napoti k alergologu za desenzibilizacijo. Če desenzibilizacija ne uspe, bolnik vnaprej prejema klopidogetrel 75 mg.

ZAKLJUČEK

Če se pri bolniku pojavi zaplet po analgetiku, ga je treba opredeliti in uvrstiti v eno od zgoraj naštetih skupin. V diagnostičnem postopku se je treba nujno opredeliti do varnosti prejemanja aspirina in do tega, v kakšnem odmerku je aspirin pri tem bolniku varen. Ta podatek nam bo namreč precej verjetno prišel prav, če se bo pri tem bolniku nekoč razvila ishemična bolezen srca ali cerebrovaskularna bolezen.

PRIPOROČENA LITERATURA

Christine Jenkins, John Costello, Linda Hodge. Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice. *BMJ* 2004;328:434

Stéphane Silberman, MD, Catherine Neukirch-Stoop, MD, Philippe Gabriel Steg, MD. Rapid Desensitization Procedure for Patients With Aspirin Hypersensitivity Undergoing Coronary Stenting. *Am J Cardiol* 2005;95:509–510.

Robert A. Harrington, MD; Richard C. Becker, MD, FCCP; Michael Ezekowitz, MD; Thomas W. Meade, DM, FCCP; Christopher M. O'Connor, MD; David A. Vorchheimer, MD; Gordon H. Guyatt, MD, FCCP. Antithrombotic Therapy for Coronary Artery Disease The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *CHEST* 2004; 126:513S–548S.

PRIPRAVA BOLNIKOV S SINDROMOM ASPIRINSKE INTOLERANCE NA KIRURŠKI POSEG

Imre Boršoš, Klemen Jenko, Črtomir Igljč

Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Ljubljana

UVOD

Intoleranco na aspirin je prvič opisal Hirschberg leta 1902. Widal, Lermoyez in Abrami so leta 1922 opisali povezavo med aspirinsko intoleranco (AI), astmo in nosno polipozo. Patofiziološki mehanizem presnove arahidonske kisline pri AI je opisal Samter v poznih šestdesetih letih. Pri tej bolezni je značilen trias: astma, kronični hiperplastični polipozni rinosinusitis in seveda akutna reakcija na aspirin in na nekortikosteroidne analgetike – antipiretike, na tartrazin in nekatere konzervanse.

V celotni populaciji je prevalenca AI 0,2%, pri bolnikih z rinitisom 1%, pri bolnikih z astmo in rinitisom 2,5 – 5,6%, pri bolnikih z nosno polipozo pa 13,8%. Astmo ima 90% bolnikov z AI, 36 – 61% pa nosno polipozo. Od vseh astmatikov ima 7% nosno polipozo, do 20% AI. Od vseh bolnikov z nosno polipozo 31 – 71% ima astmo, 11 – 31% ima AI.

PREDOPERATIVNO ZDRAVLJAVLJENJE BOLNIKOV Z AI

Zaradi izrazitih povezav med AI, astmo in nosno polipozo moramo bolnike z AI obravnavati interdisciplinarno. Pri tem morajo sodelovati zdravnik družinske medicine, pulmolog – alergolog, otorinolog, radiolog in anesteziolog.

Pred pričetkom zdravljenja moramo bolnika seznaniti z naravo bolezni, z načini zdravljenja, z možnostmi preprečitve, s pričakovanimi uspehi oziroma neuspehi zdravljenja ter z možnimi zapleti pri zdravljenju.

Zdravljenje nosne polipoze pri bolnikih z AI je kombinirano, vendar je predvsem medikamentozno. Zdravljenje mora biti individualno, prilagojeno vrsti in stopnji nosne polipoze, uspeh zdravljenja moramo redno kontrolirati in uravnavati (ukinitiv ali zamenjava neučinkovitih zdravil, uvedba novih zdravil). Na kontrolnih pregledih ugotavljamo uspehe zdravljenja, natančno ocenimo stanje v nosu in se na podlagi tega odločimo ali je operativno zdravljenje nosne polipoze potrebno ali ne. Če se ne odločimo za kirurški poseg, nadaljujemo z rednim, vzdrževalnim zdravljenjem z zdravili. Kadar je po zdravljenju z zdravili izboljšanje kratkotrajno in/ali nezadostno, se odločimo za operacijo in določimo predoperativno zdravljenje z zdravili. Ta priprava je seveda tudi individualna in odvisna od stanja vnetja oz nosne polipoze in od splošnega bolnikovega stanja. S predoperativno pripravo želimo doseči, da je operacija narejena v optimalnem stanju vnetja nosne sluznice ter da je tudi splošno stanje bolnika, predvsem stanje astme, optimalno. Zaradi tega je pred operacijo nosne polipoze potreben tudi pregled pri pulmologu.

Cilj predoperativne priprave je zmanjšanje vnetja nosne sluznice in nosnih polipov, regulacija astme, ublažitev alergijskega vnetja, ozdravitev morebitne bakterijske superinfekcije in sinusitisa. Po pravilni

predoperativni pripravi je operativni poseg lažje izvedljiv, manj je med- in pooperativnih zapletov, predvsem krvavitev, boljši so rezultati posega in podaljša se obdobje, ko bolniki nimajo težav.

Pri intenzivnem predoperativnem zdravljenju uporabimo najvišje odmerke zdravil, ki jih bolniki sicer redno dobivajo. Bolnik mora intenzivno izpirati nos z fiziološko raztopino, ter redno in pravilno uporabljati kortikosteroidno pršilo za nos. Pri gnojnem vnetju nosne sluznice in pri sumu na spremljajoči sinusitis predpišemo lokalni ali sistemski širokospektralni antibiotik (ponavadi amoksicilin z klavulonsko kislino) ter ciljane aspiracije po predhodni dekongestiji nosne sluznice. Najpomembnejši del intenzivne preoperativne priprave pa je zdravljenje nosne polipoze s sistemskimi kortikosteroidi. Običajno bolnikom predpišemo metilprednisolon (Medrol) 32 ali 64 mg v obliki tabletah, ki jih vzamejo v enkratni dozi vsak dan zjutraj, 7 do 9 dni pred načrtovanim posegom. Te doze kortikosteroidov zmanjšajo polipe v nosu, pa tudi vnetje v nosu in obnosnih votlinah in s tem bistveno olajšajo kirurški poseg. Zaradi boljše preglednosti je lažja prostorska orientacija, zaradi zmanjšanega vnetja sluznica manj krvavi, kar tudi olajša poseg in zmanjša možnost za komplikacije. Natančen, ciljan in ohranitven poseg pa olajša in izboljša regeneracijo tkiva v pooperativnem defektu in tako olajša in skrajša pooperativno zdravljenje. Po drugi strani kortikosteroidi izboljšajo tudi pulmonalno stanje, tako da bolniki lažje prenesejo operacijo - manj je med- in pooperativnih dihalnih zapletov in nenazadnje tudi anesteziolog lažje obvlada pulmonalni status bolnika med in po narkozi. Težave so pri bolnikih, ki ne smejo dobivati sistemskih kortikosteroidov (bolniki z diabetesom na insulinu, bolniki z ulkusno boleznijo želodca, bolniki z glavkomom, z hudo hipertenzijo, z tuberkulozo, z težjo psihično boleznijo, z napredovalo osteoporozo, nosečnice ter otroci mlajši od 12 let). Pri teh bolnikih kontrolirano uporabimo nekoliko manjše doze metilprednizolona, intenziviramo zdravljenje z drugimi zdravili, ali pa poizkusimo aplikacijo furosemida v obliki pršila.

Po operaciji nosne polipoze moramo bolnike z AI ponovno kontrolirati in individualno določiti najprimernejšo kombinacijo in odmerke zdravil za nadaljevanje vzdrževalnega zdravljenja. Le tako lahko preprečimo sicer pogoste in zgodnje recidive nosne polipoze.

In na koncu ne smemo pozabiti, da vsak bolnik, ki prihaja na operacijo nosnih polipov, mora imeti CT slike nosu in obnosnih votlin. Slikanje mora biti narejen v »optimalni fazi« stanja v nosu, to pa pomeni, da je vnetje sanirano in da so polipi in oteklina sluznice maksimalno zmanjšani, ker le tako imamo pravi vpogled na stanje v nosu in obnosnih votlinah, le tako nam CT slike lahko koristijo pri načrtu in izvedbi kirurškega posega (kaj in kako obsežno bomo operirali). Slikanje je najbolj narediti potem, ko smo bolnika že nekaj časa intenzivno zdravili, ko pa je polipoza zelo masivna, se lahko odločimo tudi za davanje metilprednizolona nekaj dni pred slikanjem.

CT slike nam lahko pomagajo, če vidimo kostne stene obnosnih votlin (velikost, razvitost), zaradi tega slike morajo biti narejene s »trdo tehniko«, da vidimo »kostno okno«, zaradi lažje prostorske orientacije pa je potrebno slikati v dveh projekcijah.

POSEBNOSTI ANESTEZIJE PRI BOLNIKIH Z ASPIRINSKO INTOLERANCO

Janez Benedik, Sonja Skok-Marn***

*Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo kirurških strok

**Klinični Center Ljubljana

UVOD

Med posege v nosu spadajo endoskopski pregledi in endoskopske operacije nosu in obnosnih votlin s popravo nosnega pretina. Najpogosteje gre za kirurško zdravljenje kroničnega, ponavljajočega se, hiperplastičnega rinosinusitisa, ki ga sprožijo vnetje, alergija ali neprenašanje (intoleranca) nesteroidnih protivnetnih zdravil (NPZ).

Če sta neprenašanje aspirina in NPZ pridruženi še astma in nosni polipi, govorimo o sindromu aspirinske intolerance (AI). Ta klinično jasen sindrom opisujejo kot poslabšanje astme ob zaužitju aspirina ali drugih NPZ. V klinični sliki lahko ugotovimo še kronični rinosinusitis z/ali brez nosne polipoze, ki se pri teh bolnikih pojavljajo tudi, če se NPZ ne uživajo.

Omenjene spremljajoče bolezni, prisotne razlike v delovanju encimov vključenih v presnovo arahidonske kisline in večja občutljivost bolnikov z AI tako na zdravila kot tudi na sam operativni poseg, zahtevajo posebno pripravo in vodenje splošne anestezije pri bolnikih z AI (1, 2, 3).

PREDOPERATIVNI PREGLED IN PRIPRAVA BOLNIKA Z AI

Za razliko od predoperativne priprave drugih bolnikov, potrebujejo bolniki z AI zaradi večje anksioznosti in nemira še posebej skrben pregled in dobro premedikacijo. Dan pred posegom se anesteziolog z bolnikom pogovori, ga pregleda, določi dodatne preiskave, če je to potrebno in predpiše zdravila za premedikacijo (midazolam 7,5 mg ali diazepam 5 mg per os) ter zaščito pred strjevanjem krvi (fragmin, fraksiparin) (3).

Za razliko od drugih bolnikov, se pri bolnikih z AI pri premedikaciji odločimo za večji odmerek pomirjevala, ali pa dobijo še dodatni odmerek midazolama i.v. (1-2 mg) neposredno pred operativnim posegom.

Bolniki z AI pred operacijo prejemajo metilprednizolon (medrol) per os (32 mg /12 h , 5 – 7 dni) z namenom zmanjšanja lokalnega edema in zavore sproščanja vnetnih mediatorjev. Dajanja metilprednizolon natrijevega sukcinata i.v. se izogibamo zaradi pogostega razvoja anafilaktoidne reakcije pri astmatikih z AI (4).

Pri bolnikih z AI moramo oceniti tudi kako je s prehodnostjo nosu, da lahko predvidimo oteženo predihavanje z obrazno masko in pripravimo ustrezne pripomočke (ustno žrelni tubusi) za predihavanje.

SPLOŠNA ANESTEZIJA – POSEBNOSTI PRI BOLNIKIH Z AI

Endoskopske operacije nosu pri bolnikih z AI se zaradi nevarnosti anafilaksije na lokalne anestetike, druga zdravila, pridružene astme in potrebe po radikalnejši operaciji (nosni polipi so pri bolnikih z AI večji in bolj razširjeni) opravijo samo v splošni anesteziji.

Splošna priprava in nadzor bolnika z AI med splošno anestezijo se bistveno ne razlikuje od nadzora pri drugih posegih v nosu. Pri bolnikih z AI smo bolj pozorni na nadzor samega predihavanja (inspiratorni tlak), da ugotovimo morebitni nastanek bronhospazma. Prav tako natančno spremljamo srčno frekvenco in ritem (pogostejše aritmije) ter neinvazivni krvni tlak.

Za uvod v anestezijo uporabimo propofol, fentanil in mišični relaksant vekuronij. Pri bolnikih z AI za splošno anestezijo ne uporabimo tiopentala, morfija, atrakurija, mivakurija in drugih zdravil, ki sproščajo histamin. Bolnika nato orotrahealno intubiramo z žičnim ali Mallinckrodtovim tubusom in tamponiramo žrelo z vlažnim povojem.

Da bi kirurg čim bolje opravil svoje delo, potrebuje manj prekrvljeno operativno polje, zato topično aplicira lokalni anestetik kokain. Operativno polje pa prepoji z lokalnim anestetikom (lidokain ali bupivakain) z adrenalinom (v razmerju 1:100000 – 1:200000), vedno po dogovoru z anesteziologom glede na stanje bolnika. Pri bolnikih z AI morebitna hiperkapnija (povzroči sproščanje endogenih kateholaminov) skupaj z dodanim adrenalinom še pogosteje lahko povzroči motnje srčnega ritma (opisani primeri v literaturi).

Vzdrževanje splošne anestezije pri bolnikih z AI se bistveno ne razlikuje kot pri drugih bolnikih (nadzorovano predihavanje z mešanico 30-40% kisika/dušikovega oksidula (zraka) in propofol v kontinuirani i.v. infuziji). Pregled objavljenih raziskav je pokazal, da pri bolnikih z AI ni pomembnih razlik v samem poteku operacije in anestezije pri uporabi različnih vrst anestezije (primerjava med i.v. in inhalacijsko splošno anestezijo) (4).

Operaterju pomagamo še z nadzorovano arterijsko hipotenzijo. Srednji arterijski tlak naj bi bil med posegom 20-30% nižji od bolnikove vrednosti pred operacijo. To lahko dosežemo z dodajanjem propofola ali hlapnega anestetika (sevofluran). Pri bolnikih z AI ob zburanju tudi ne uporabimo zdravil za povrnitev mišične moči (neostigmin) (3, 4, 5).

V pooperativnem obdobju je pri bolnikih z AI pomembno mirno zburanje in vzdrževanje nekoliko nižjega krvnega tlaka. Po končanem posegu preverimo, če je tamponada odstranjena.

Za pooperativno analgezijo uporabimo proti koncu posega tramadol v infuziji (100 mg) in acetaminofen svečke v odmerku 1000 mg oziroma acetaminofen per os (500 mg / 6h po potrebi). Kot rešilni analgetik uporabimo piritramid (dipidolor) v posamičnih odmerkih (1,5 – 3 mg). Pri bolnikih z AI za analgezijo ne uporabimo aspirina, NPZ, odsvetujejo tudi metamizol (3, 6).

LITERATURA

1. Allman KG, Wilson IH eds. Oxford handbook of anaesthesia. New York: Oxford university press 2003.
2. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK eds. Clinical anaesthesia. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1992.
3. Marn-Skok S. Anestezija in pooperativna analgezija pri otorinolaringoloških (ORL) posegih. V Paver-Eržen V: Podiplomsko izobraževanje iz anesteziologije. 14. tečaj FEEA Ljubljana 2005.
4. Novak-Jankovič V, Paver-Eržen V, Podboj J, Suskovic. A comparison of intravenous and inhalational maintenance anaesthesia for endoscopic procedures in the aspirin intolerance syndrome. Eur J Anaesthesiol. 1995; 12(4): 345-9.
5. Celiker V, Basgul E. Anaesthesia in aspirin induced asthma. Allergol Immunopathol (Madr). 2003; 31(6): 338-41.
6. Chen AH, Bennett CR. Ketorolac-induced bronchospasm in an aspirin-intolerant patient. Anesth Prog. 1994; 41(4): 102-7.

ZDRAVLJENJE POOPERATIVNE BOLEČINE PRI BOLNIKIH Z ASPIRINSKO INTOLERANCO

Boris ONIŠAK, Janez BENEDIK, Boris KOMAC

IZVLEČEK

Navedeni so dejavniki, ki vplivajo na jakost in trajanje pooperativne bolečine pri bolnikih z aspirinsko intoleranco po operativnem posegu v predelu etmoidnega sinusa. Bolniki, ki imajo slabo zdravljeno pooperativno bolečino, imajo več zapletov v pooperativnem obdobju. Opisane so obstoječe in novejšje možnosti zdravljenja pooperativne bolečine pri bolnikih z aspirinsko intoleranco in poudarjena je učinkovitost multimodalne analgezije.

UVOD

V razvitih deželah je vsako leto operiranih 7-10% prebivalcev. V Sloveniji je letno operiranih 125.000 bolnikov v splošni in področni anesteziji. Različni avtorji navajajo različni delež bolnikov z neustrezno zdravljeno bolečino po operativnem posegu; od 50% do 75% bolnikov je navajalo hudo pooperativno bolečino. Jakost pooperativne bolečine je odvisna od številnih dejavnikov, kot so vrsta operacije, bolnikove prejšnje izkušnje in pričakovanja, bolnikov prag za bolečino, kulturno okolje in način zdravljenja bolečine. Dobra analgezija zmanjša število zapletov po operativnih posegih in pospeši rehabilitacijo.

Pooperativna bolečina, pri bolnikih z aspirinsko intoleranco (AI) operiranih v predelu etmoidnega sinusa, je akutna, srednje močna bolečina. Zanj je značilno, da je pričakovana in da praviloma traja omejen čas. Je posledica operativne poškodbe in s celjenjem izzveni.

Bolečinski receptorji so prosti živčni končiči (*terminatio nervi libera*), ki se nahajajo v vezivu in nosni sluznici. Prosti živčni končiči so obdani z medcelično snovjo, ki vsebuje kolagenska vlakna in proteoglikane. Bolečinski in vnetni mediatorji proces vzpodbujajo, krepijo in podaljšujejo (1).

Na nastanek bolečinskih dražljajev vplivajo:

- 1) jakost poškodbe tkiva in telesni odgovor na njo (fizični dejavnik bolečine) ter
- 2) bolnikovo čustveno in razumsko reagiranje (toleranca, strah, stres, izkušnja bolečine).

Za vrednotenje intenzivnosti bolečine uporabljamo eno- in večdimenzionalne lestvice. Enodimenzionalne lestvice so *besedna ocena bolečine*, *številčna ocenjevalna lestvica*, *vizualna analogna lestvica (VAS)* in *lestvica obrazov*. Večdimenzionalna skala pa je *MPQ (McGILL PAIN QUESTIONNAIRE)*. Bolniki z AI so bolj občutljivi za bolečino. Za vrednotenje bolečine na Kliniki za otorinolaringologijo (ORL) in cervikofacialno kirurgijo (CFK) v Ljubljani uporabljamo VAS (2-4).

ZDRAVLJENJE POOPERATIVNE BOLEČINE PRI BOLNIKIH Z ASPIRINSKO INTOLERANCO

I. preprečevanje bolečine med posegom

Med operativnim posegom preprečujemo bolečino z lokalnim anestetikom (lidokain 1% ali 2%) na nivoju perifernih živcev, z opioidi (fentanil, alfentanil) pa preprečujemo zaznavanje bolečine na nivoju osrednjega živčevja.

II. preprečevanje in lajšanje pooperativne bolečine pri bolnikih z AI

Pooperativna analgezija pri bolnikih z AI se razlikuje od pooperativne analgezije pri drugih bolnikih. Če bolniki z AI zaužijejo aspirin ali katero od zdravil iz skupine nesteroidnih protivnetnih zdravil (NPZ), se pri njih lahko razvije reakcija preočutljivosti (od izcedka iz nosu, urtike, rdečice ali bolečine v želodcu, astmatičnega napada), možna pa je tudi smrt bolnika. Navzkrižna preobčutljivost pri bolnikih z AI za naproksen je - 100%, ibuprofen - 98% in diklofenak - 93%. Pri njih obstaja tudi navzkrižna preočutljivost na konzervanse v analgetikih (4).

1. medikamentozna analgetična terapija pri bolnikih z AI:

a) anilinski analgetiki

Paracetamol je antipiretični analgetik, nima pa protivnetnega delovanja. Paracetamol naj bi zaviral sintezo prostaglandinov v centralnem živčnem sistemu (CŽS) in naj ne bi učinkoval na periferiji. Bolniki z AI so navzkrižno alergični na paracetamol v 7%.

b) opioidni analgetiki

Analgetiki opioidnega tipa delujejo na opioidne receptorje (morfin, piritramid, tramadol). Povzročajo analgezijo na spinalnem nivoju ter supraspinalno.

c) multimodalna analgezija

Za učinkovito analgezijo najpogosteje uporabljamo *kombinacijo opioidov z lokalnimi anestetiki*, s tem zmanjšamo stranske učinke opioidov, kot so: slabost, bruhanje, sedacija in krvavitve, ki se ob ločeni uporabi pogosteje pojavljajo.

d) zmanjševanje vnetne reakcije

Vnetna reakcija je del tkivne reakcije na poškodbo in potenten izzivalec bolečine. Po odstranitvi trakov iz nosnih hodnikov si bolnik lokalno aplicira širokospektralni antibiotik (neomicin) in kortikosteroid (deksametazon) v kapljicah.

2. fizikalna terapija:

Pooperativno svetujemo mirovanje in hlajenje v predelu lic obojestransko (5-11).

Na Kliniki za ORL in CFK v Ljubljani smo naredili oceno pooperativne bolečine pri 15 bolnikih, ki so imeli operativni poseg v predelu etmoidnega sinusa. Ocenjevali smo pooperativno bolečino, učinkovitost analgezije v pooperativnem obdobju 24-ih ur in razlike v jakosti pooperativne bolečine pri operiranih v lokalni in splošni anesteziji. Z raziskavo ocene bolečine v 24-ih urah po posegu, smo potrdili pričakovano, da so preiskovanci, ki so bili operirani v splošni anesteziji, navajali manjšo povprečno jakost bolečine v 24-ih urah po operativnem posegu, ter da so prejeli tudi manj analgetika.

ZAKLJUČEK

Menimo, da je lajšanje pooperativne bolečine pri bolnikih z AI s tabletami paracetamola (500 mg) zadovoljivo, boljšo analgezijo bi lahko dosegli s kombinacijo paracetamola in tramadola.

LITERATURA

1. Woolf SJ. Recent advances in the pathophysiology of acute pain. Br J Anaesth 1989; 63: 139-46.
2. Guyton AC. And Hall JE. Textbook of medical physiology. 10th ed. Somatic sensation: Pain, headache and thermal sensations W.B. Saunders Company, 2000: 552-63.
3. Širca A. Anatomija II, skripta za študente medicine. Medicinska fakulteta, Ljubljana, 1995: 118-9.
4. Smith G. Postoperative pain. In: Aitkenhead AR, Smith G, eds. Textbook of anaesthesia. New York: Churchill, 1990: 449-57.
5. Bresjanac M. Bolečina. V: Ribarič S., ur. Izbrana poglavja iz patološke fiziologije. Ljubljana: Inštitut za patološko fiziologijo, 2003: 251-63.
6. Schaible HG, Schmidt F. Nozizeption und Schmerz. V: Schmidt RF, Thews G, Lang F., ur. Physiologie des Menschen. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York: 2000: 236-49.
7. Pezerović D. Patofiziološka podloga boli. V: Gamulin S, Marušić M, Kovač Z., ur. Patofiziologija. Zagreb: Medicinska naklada, 2002: 401-12.
8. Illes P, Allgaier C. Analgetika – Behandlung von Schmerzen. V: Aktories K, Hofmann FB, Starke K., ur. Pharmakologie und Toxikologie. Muenchen: Elsevier GmbH, 2005: 231-53.
9. Internetni viri:
http://www.ama-cmeonline.com/pain_mgmt/module01/
<http://www.library.ucla.edu/libraries/biomed/his/painexhibit/>
<http://www.alternatives.com/raven/cpain/melzack2.html>
<http://www.galex.si/vsebina.cfm?id=259#vprasanje8>
10. Wall PD. The prevention of postoperative pain. Pain 1998;33: 289-90.
11. Owen H, Cousin MJ. Post-operative pain. Current Anaesthesia and Critical Care 1991; 2:25-31.

USPEH KIRURŠKEGA ZDRAVLJENJA PRI BOLNIKI S SINDROMOM ASPIRINSKE INTOLERANCE

Imre Boršoš, Jernej Podboj, Klemen Jenko, Črtomir Iglič

Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Ljubljana

UVOD

Bolniki z Aspirinsko intoleranco (AI) in nosno polipozo predstavljajo posebno skupino bolnikov, ki imajo svoje značilnosti tako v etiologiji in manifestaciji bolezni kot tudi v diagnostiki, zdravljenju in napovedi. Uspehi tako medikamentoznega kot tudi kirurškega zdravljenja se bistveno razlikujejo od uspehov zdravljenja nosne polipoze pri bolnikih, ki nimajo sindroma AI.

V prispevku prikazujemo uspehe kirurškega zdravljenja bolnikov z nosno polipozo oziroma z AI in nosno polipozo zdravljene na Kliniki za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo v Ljubljani od leta 1987 do leta 2005.

USPEHI

Od 1064 bolnikov z nosno polipozo je bilo 326 z aspirinsko intoleranco. Vsi so bili zdravljeni z zdravili in operativno. Med 1064 bolniki, ki smo jih v 19 letih operirali zaradi nosne polipoze, je bilo 32 % bolnikov s sindromom AI.

Pri 738 bolnikih z nosno polipozo brez AI je bilo 79 % moških in 21 % žensk (razmerje 4 : 1), medtem ko je bilo med 326 bolniki s sindromom AI razmerje med spoloma ravno obratno – 21 % je bilo moških in 79 % žensk (razmerje 1 : 4).

Najmlajši bolnik je imel 21 let, najstarejši pa 62 let, povprečna starost operiranih je bila 37 let.

Očitna je razlika v številu ponovno operiranih bolnikov zaradi nosne polipoze v sklopu sindroma AI in nosne polipoze zaradi drugih vzrokov. Izmed 738 bolnikov z nosno polipozo brez aspirinske intolerance je bilo ponovno operiranih 243 (32 %), pri 326 bolnikih z aspirinsko intoleranco pa 195 (60 %). Število ponovnih operacij na enega bolnika z nosno polipozo brez AI je bilo povprečno 1,56, pri bolnikih z AI pa povprečno 2,66. Pri 87 (45 %) od 195 bolnikov s sindromom AI, ki so bili ponovno operirani je bila narejena le ena ponovna operacija, pri 50 (26 %) dve, pri 27 (14 %) tri, pri 16 bolnikih (8 %) štiri ponovne operacije, pri 8 (4 %) pet, pri 4 (2 %) šest ponovnih operacij in pri enem bolniku (0,5 %) kar 12 ponovnih operacij.

S tem v zvezi je tudi pomembna razlika v času med posameznimi ponovnimi operacijami oziroma času od operacije do ugotovitve ponovitve pri obeh skupinah bolnikov. Ta čas je pri bolnikih brez AI povprečno 7 let, pri bolnikih z AI pa 3,7 leta. Tudi podatki iz literature kažejo, da je pri bolnikih z AI relativno velik odstotek ponovitve nosne polipoze oziroma veliko število ponovnih operacij.

Pri operacijah bolnikov s sindromom AI je bil en hud zaplet (pooperativni hematomi očnice), 8 bolnikov pa je imelo po posegu periorbitalni emfizem. Pri nobenem od teh bolnikov ni bilo trajnih posledic. Pri 9 bolnikih operacija ni bila v celoti narejena zaradi močne difuzne krvavitve med posegom.

Iz vseh teh števil je jasno razvidno, da so rezultati zdravljenja nosne polipoze v sklopu AI manj spodbudni kot pri zdravljenju bolnikov z nosno polipozo brez AI. Prav zaradi tega je pri teh bolnikih še posebej pomembno seznanitev o naravi njihove bolezni, načinom zdravljenja, pomenom rednega jemanja zdravil in predvsem s pričakovanimi rezultati. Ponovitve so pogostejše kljub pravilno odrejenemu rednemu zdravljenju z zdravili, saj je znano, da je tako zdravljenje bolj pomembno za zmanjšanje možnosti ponovitve pri bolnikih z nosno polipozo brez AI kot pri bolnikih z AI.

SPONZORJI SESTANKA

Schering Plough

MSD

Alcon si

Astra

Bayer

Boehringer Ingelheim

Ewopharma

Glaxo SmithKline

Iris

Krka

LKB

Pfizer

Novartis

