### Аспирин и аспириновая астма

Термин "аспириновая астма" (АА) используется для обозначения клинической ситуации, когда одним из бронхоконстрикторных факторов являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) , в том числе и ацетилсалициловая кислота — аспирин. В большинстве случаев АА сочетается с атонической или же с инфекционно-зависимой бронхиальной астмой, однако она может наблюдаться и как изолированная форма заболевания — "чистая" АА. Среди наблюдаемых нами больных бронхиальной астмой при использовании специальных тестов на непереносимость НПВП данная форма заболевания в изолированном виде или же в сочетании была выявлена почти у трети пациентов.

Как показали исследования [6], терапевтическое и токсическое действие аспирина связаны с одним и тем же биохимическим процессом, который неизменно возникает при контакте НПВП с мембраной клеток. При этом аспирин вмешивается в метаболизм одного и; главных компонентов клеточной мембраны — арахидоновой (эйкозотетраеновой) кислоты. В норме существуют два пути метаболизма арахидоновой кислоты. Фермент циклооксигеназа превращает арахидонат в простагландины, тромбоксаны и простациклин, часть из которых обладает бронхоконстрикторными свойствами, например, простагландин F2a тромбоксан А2. Другие продукты циклооксигеназного пути расщепления арахидоновой кислоты, напротив, оказывают противовоспалительное и бронходилатирующее действие: простагландин Е2, простациклин. Второй путь распада арахидоновой кислоты при участии фермента липооксигеназы приводит к образованию эйкозаноидов исключительное провоспалительными и бронхоконстрикторными свойствами. Их называют лейкотриенами. Обнаружено, что ацетилсалициловая кислота инактивирует циклооксигеназу, блокируя, таким образом, образование простациклинов G2 и H2, предшественников остальных метаболитов арахидоновой кислоты. Блокада простагландинового метаболизма способствует продукции липокоигеназных эйкозаноидов лейкотРИенов, а также 15-гидрокситетраеновой кислоты, обладающей способностью привлекать к себе эозинофилы, является биохимической основой аспиринового бронхоспазма, тем более что аспирин блокирует выработку простагландинов с бронхорасширяющими свойствами [7].

Важное значение лейкотриенов в патогенезе АА подтверждается хорошей эффективностью блокаторов липоксигеназы, а также леикотрненовых рецепторов у данной категории больных. Кроме того, как показали наблюдения, интенсивность аспи ри нового бронхоспазма положительно коррелирует с антициклоксигеназной активностью НПВП, а обезболивающие и противовоспалительные средства, не обладающие свойством блокировать циклоксигеназу (ЦО) , например, парацетамол, салицилат натрия, аминосалицилат, бензидамин, декстропропоксифен, гвацетисал и др. хорошо переносятся больными АА.

Исходя из циклоксигеназной (лейкотриеновои) теории, можно объяснить наличие рефракторного периода, возникающего после аспиринового бронхоспазма и продолжающегося 24-72 часа. За время рефрактерности происходит ресинтез ЦО с последующим восстановлением простагландинового метаболизма.

Эта теория, однако, не отвечает на важный вопрос — почему универсальное свойство аспирина блокировать ЦО только у больных АА клинически проявляется в виде бронхоспазма и других симптомов анафилактоидности. Эту проблему пытались решить Амейсен с соавторами (1989) . Был обнаружен биохимический маркер да в тромбоцитах. Им оказался дефицит простагландина Н2, возникающий после инактивации аспирином ЦО. На уменьшение продукции простагландина Н2 тромбоцит, и только он, реагирует усилением функциональной активности с последующей гиперпродукцией лейкотриенов. Добавление синтетического простагландина Н2 полностью предотвращало аспириновый бронхоспазм. Напротив, блокада рецепторов простагаландина Н2 провоцировала реакцию тромбоцитов без участия аспирина у больных АА. Здоровые люди, а также больные неаспириновой формой астмы не обладали подобной реакцией тромбоцитов на НПВП. Т. о. удалось объяснить развитие у больных АА приступов удушья без приема НПВП. В этой ситуации медиатором бронхоспазма может служить продукт клеток центральной нервной системы — мелатонин, который по своей структуре и способности угнетать ЦО похож на НПВП.

Важное значение для постановки диагноза ДА имеют данные анамнеза о реакции больного на прием обезболивающих или жаропонижающих препаратов. У части пациентов могут быть четкие указания на развитие приступа удушья после применения НПВП. Следует, однако, указать, что определенная часть больных АА не принимают НПВП, тем не менее приступы удушья у них провоцируются употреблением в пищу природных сал и Пилатов, а также консервированных с помощью ацетилсалициловой кислоты продуктов (в том числе домашнего приготовления) . Значительная часть больных не осведомлена о том, что различные НПВП входят в состав таких часто используемых комбинированных препаратов, как Цитрамои (ацетилсалициловая кислота и фенацетин) , Аскофен (ацетилсалициловая кислота и фенацетин) , Пенталгин (амидопирин и анальгин) , "Седальгин" (ацетилсалициловая кислота и фенацетин) и др.

Чрезвычайно важно задать больному с бронхиальной астмой вопрос об эффективности применения таблеток теофедрина для купирования приступа удушья. Больные с АА обычно указывают либо на неэффективность теофедрина, либо отмечают его двухстадийное действие: вначале наступает купированно или ослабление приступа удушья (действие входящего в его состав эфедрина) , а затем через 40-60 мин бронхоспазм вновь нарастает из-за присутствия в теофедрине амидопирина и фенацетина.

Для подтверждения диагноза АА в настоящее время могут быть использованы провокационные тесты in vivo или же тесты in vitro. При выполнении провокационного теста in vivo используют либо прием аспирина (или других НПВП) внутрь, либо ингалируют раствор аспирин-лизина с последующим мониторированием показателей бронхиальной проходимости. Следует, однако, указать на необходимость точного соблюдения технологии проведения проб in vivо. В связи с возможностью развития тяжелого приступа удушья (особенно при проведении ингаляционного теста) данное исследование может проводиться только врачом-аллергологом. Необходимо специальное оснащение и наличие персонала, готового оказать помощь при развитии бронхоспазма.

Обследовав 100 больных бронхиальной астмой с помощью провокации аспирином, назначаемым внутрь, мы обнаружили, что примерно у трети испытуемых аспирин вызывал разной степени бронхоспазм, иногда не фиксируемый клинически, в трети случаев — бронходилатацию, у остальных больных реакция бронхиального дерева отсутствовала [3.1]. Попытка лечения больных бронхиальной астмой с бронхорасширяющим действием аспирина назначением НПВП в половине случаев закончилась трансформацией бронходилатирующего ответа в бронхоконстрикторный уже через неделю приема медикамента. По нашему мнению, лица, реагирующие на пробу с приемом аспирина бронходилатациеи могут быть отнесены в группу риска по развитию развернутой клинической картины АА.

В последнее время для диагностики АА используются также тесты in vitro, в частности, исследование продукции лейкотриенов при инкубации клеток крови с индометацином (Святкина 0. Б.) , а также разработанный в нашей лаборатории хемилюминесцентный тест (Решетова Н. В.) Применение в течение трех лет хемилюминесцентного теста показало его высокую чувствительность и специфичность, возможность быстрого получения ответа.

Патологическое влияние НПВП на органы дыхания у больных АА проявляется по всей протяженности воздухоносных путей. Дебютирует АА, как правило, с длительного, как бы немотивированного ринита, который постепенно переходит в полипозный риносинусит у 20-25 % больных. Необходимо отметить, что иногда пол и пазом поражаются и другие слизистые, например, желудка, кишечника, в единичных случаях и мочеполовых путей. Первые приступы удушья нередко возникают после приема НПВП в связи с сопутствующим заболеванием. Описаны случаи, когда прием медикамента заканчивался трагически. Тяжелое аспириновое удушье у ряда больных сопровождается уртикарными высыпаниями на коже, желудочно-кишечными проявлениями (боли в животе, рвота, жидкий стул) , риноконъюнктивитом. Особенно опасны внутривенные вливания препаратов, содержащих НПВП — баралгина и др. Как и другие формы бронхиальной астмы, АА может начинаться в детстве, проявляя себя как астма физического усилия, клинически характеризуясь симптомами хронического эозинофильного (по составу мокроты) бронхита с обострениями после вирусных катаров органов дыхания. Имеются данные о том, что при непереносимости НПВП нарушается фагоцитоз, страдают и другие звенья иммунитета. Это проявляется упорным течением воспалительных заболеваний, особенно дыхательных путей.

До 10% больных АА реагируют на экзоаллергены, т.е. страдают одновременно атопической формой заболевания. Клиническая картина в этих случаях отличается от чисто экзогенной формы — не выражена сезонность обострений, нет четкого эффекта элиминации аллергенов, специфическая гипосенсибилизация осуществляется с трудом и, как правило, мало эффективна.

Наиболее эффективным методом лечения АА является десенситизация аспирином, при успешном осуществлении которой наступает клиническая стабилизация течения заболевания, подтверждаемая отрицательными результатами аспириновых тестов. Десенситизация — это способ формирования толерантности к НПВП у больных АА с помощью микропровокаций ацетилсалициловой кислотой или другими антициклоксигеназными препаратами. Также как и провокационные тесты с аспирином, десенситизация может проводиться лишь в специализированном лечебном заведении. Cуществуют различные методики десенситизации аспирином. Например, с 2-3 часовым интервалом больному назначают последовательно 3,30,60,100,150,325 и 650 мг аспирина. При более быстром способе больному дают аспирин через каждые 30 мин. Десенситизированным считается больной, который без ущерба для здоровья способен принять 650 мг аспирина. Подобные методики нередко заканчиваются тяжелым обострением бронхиальной астмы, поэтому предпочтительнее начинать десенситизацию с минимальных доз, увеличивая их через сутки. Мы рекомендуем использовать для подбора начальной дозы аспирина провокационный тест с препаратом. То количество ацетилсалициловой кислоты, которое вызывало стойкое снижение бронхиальной проходимости, и назначается в качестве исходной дозы для десенситизации. Если на следующий день не произошло падения показателей функции внешнего дыхания, тогда доза аспирина удваивается, при снижении показателей — повторяется доза, примененная накануне. Десенситизацию проводят больным после купирования обострения АА при отсутствии у них кровоточивости, язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки, беременности. В качестве базисной терапии АА используют ингаляции питала, тайледа, глюкокорти кондов (бекотид, альдецин, ингакорт и др.) . Достоинством дозированного глюкокортикоидного препарата для ингаляцинного применения Альдецин фирмы Шеринг-Плау (США) является наличие съемной носовой насадки, что особенно важно с учетом часто встречаемой у больных АА полипозной риносинусопатии.

Представляется перспективным применение у данной категории пациентов препарата доменан фирмы Кissei Рharmасеutiсаl Со., поставляемого в Россию фирмой Искра (Япония) , являющегося селективным ингибитором тромбоксан А2-синтетазы.

Для уменьшения чувствительности больного к НПВП и в случаях плохой переносимости десенситизации назначается гемосорбция, через неделю после проведения которой можно продолжать начатую патогенетическую терапию. Иногда, при относительно невысокой чувствительности больного к аспирину (доза, провоцирующая снижение показателей бронхиальной проходимости не менее чем на 15%, — 100 мг препарата и более) , осуществление гемосорбции полностью десенситизирует больного АА к НПВП. При высокой чувствительности (доза аспирина — менее 10 мг) до начала десенситизации рекомендуется осуществить 1-2 процедуры гемосорбций с недельным интервалом, а только затем приступить к десенситизации.

При наличии язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки можно попытаться десенситизировать больного АА с помощью ингаляций или инъекций аспирин-лизина. Начальная доза выбирается во время проведенной пробы с аспирин-лианном (ингаляционно или внутримышечно) .

Полностью десенситизированному больному АА в дальнейшем наз цапается прием поддерживающих доз аспирина. В качестве последней дозы рекомендуется использовать 1 таблетку препарата (0,25 или 0,5) , в зависимости от веса больного, через день в течение месяца, далее — через два дня в течение года, под контролем состояний слизистой желудка (за год наблюдения провести гастроскопию не менее двух раз) . Препарат назначается после еды с рекомендацией запивать его щелочной минеральной водой.

В тех случаях, когда АА сочетается с экзоаллергией, рекомендуется на фоне приема поддерживающих рефрактерность доз аспирина проведение специфической гипасен — сибилизации, эффективность которой при толерантности к НПВП резко возрастает.