

# Nadwrażliwość na kwas acetylosalicylowy u pacjentki z chorobą wieńcową i cukrzycą insulinozależną

Acetylsalicylic acid hypersensitivity in a patient with coronary artery disease and insulin-dependent diabetes mellitus

Ewa Podolecka, Andrzej Ciszewski, Cezary Kęпка, Łukasz Mazurkiewicz, Witold Rużyłło

I Klinika Choroby Wieńcowej, Instytut Kardiologii, Warszawa

## Abstract

A case of a patient with unstable coronary artery disease, insulin-dependent diabetes mellitus and acetylsalicylic acid hypersensitivity is presented. Acetylsalicylic acid desensitisation and coronary angioplasty with stent implantation were successfully performed. The patient continues to receive antiplatelet therapy and has stable angina. No late hypersensitivity reactions were seen after a follow-up of 16 months.

**Key words:** acetylsalicylic acid hypersensitivity, coronary artery disease, acetylsalicylic acid desensitization

Kardiologia Polska 2008; 66: 70–72

## Wstęp

Kwas acetylosalicylowy (ASA) wykazuje działanie przeciwbólowe, przeciwgorączkowe, przeciwzapalne oraz długotrwale hamuje agregację płytek krwi. To działanie przeciwplateletowe sprawiło, że ASA stał się powszechnie stosowanym lekiem zarówno w prewencji pierwotnej, jak i wtórnej incydentów sercowo-naczyniowych [1, 2]. U niektórych chorych występują jednak reakcje nadwrażliwości, które utrudniają stosowanie leku [3, 4].

## Opis przypadku

Chora 64-letnia, z kilkuletnim wywiadem choroby wieńcowej, po zawale ściany dolnej serca, z cukrzycą typu 2 leczoną insulina, powikłaną stopą cukrzycową, została przyjęta do Kliniki z powodu nawracających bólów zamostkowych. Oznaczono: poziom glukozy – 7,4 mmol/l, poziom białka C-reaktywnego – 0,74 mg/dl (0,0–0,5 mg/dl), cholesterol całkowity – 3,41 mmol/l, cholesterol HDL – 1,14 mmol/l i trójglicerydy – 0,84 mmol/l. W EKG – rytm zatokowy, 62/min, cechy przebytego zawału ściany dolnej serca i blok dwuwiązkowy. W koronarografii stwierdzono trójnaczyniową chorobę wieńcową: niedrożna prawa tętnica wieńcowa, 90% długie zwężenie gałęzi przedniej

zstępującej (GPZ) i 70% zwężenie gałęzi okalającej lewej tętnicy wieńcowej. Chora była leczona: lizynoprylem – 5 mg, furosemidem – 40 mg, simwastatyną – 40 mg, tiklopidyną – 2 × 250 mg/dobę i insulina, ale ze względu na wieloletni wywiad nadwrażliwości nie otrzymywała ASA. Nadwrażliwość na ASA objawiała się napadami duszności, uczuciem gorąca, dreszczami, drętwieniem języka, zlewnymi wykwitami skórnymi i została potwierdzona dodatnim testem naskórkowym. Ze względu na utrzymujące się spoczynkowe bóle zamostkowe zdecydowano o przeprowadzeniu zabiegu przezskórnej angioplastyki wieńcowej (PCI) poprzedzonego próbą odczulania nadwrażliwości na ASA. Odczulanie chorej polegało na podawaniu ASA od 2 mg i podwajaniu dawki co pół godziny – do dawki docelowej 64 mg wg protokołu Silbermana [4]. Poza przemijającym uczuciem gorąca po trzeciej dawce 8 mg, chora w trakcie odczulania nie zgłaszała dolegliwości. W kolejnej dobie po podaniu 75 mg ASA wykonano skuteczny zabieg PCI krytycznego zwężenia GPZ z implantacją dwóch stentów Sonic: 2,5 × 23 mm i 3,0 × 13 mm (Ryciny 1. i 2.). Chorą wypisano do domu w 3. dobie po zabiegu. Zalecono codzienne przyjmowanie ASA w dawce 75 mg i poinformowano ją o możliwości nawrotu nadwrażliwości w wypadku pominięcia dawki. Chora obecnie od ponad roku stosuje pełne leczenie

---

## Adres do korespondencji:

lek. med. Ewa Podolecka, Instytut Kardiologii, ul. Alpejska 42, 04-628 Warszawa, tel.: +48 508 197 647, +48 32 271 25 18, e-mail: epodolecka@interia.pl

Praca wpłynęła: 01.07.2007. Zaakceptowana do druku: 11.07.2007.



**Rycina 1.** Obraz angiograficzny przed angioplastyką. Widoczne długie, ciasne zwężenie gałęzi przedniej zstępującej



**Rycina 2.** Obraz angiograficzny po implantacji dwóch stentów i skutecznym poszerzeniu zwężenia

farmakologiczne typowe dla choroby wieńcowej. Skuteczność działania ASA po odczuleniu zweryfikowano testem agregometrii optycznej, który wykazał 80,6% zahamowanie agregacji płytek. Chora nie ma dolegliwości wieńcowych i nie zgłasza objawów nadwrażliwości występujących przed odczuleniem.

### Omówienie

Terapia skojarzona ASA i kłopidogrelem u chorych leczonych zabiegiem PCI zmniejsza ryzyko ostrej lub przewlekłej zakrzepicy w stencie oraz liczbę incydentów sercowo-naczyniowych i śmiertelność [5]. Współistniejąca u chorej cukrzyca i jej powikłania, poprzez niekorzystny wpływ na układ homeostazy, dodatkowo pogarszały rokowanie. U osób z chorobą niedokrwienną serca i cukrzycą śmiertelność w okresie 10-letnim wynosi >70%, a śmiertelność pozawałowa 30-dniowa >50% [6]. Planowany zabieg PCI wymagał modyfikacji dotychczasowego leczenia przeciwplatekowego.

Działanie ASA polega na nieodwracalnym, utrzymującym się do końca życia płytki krwi blokowaniu cyklooksygenazy-1 (COX-1) będącej enzymem szlaku przemian kwasu arachidonowego. Efektem tego jest zahamowanie syntezy prostaglandyn, szczególnie PGE<sub>2</sub>, oraz uwalniania kwasu adenozynodifosforowego (ADP) i tromboksanu A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) z trombocytów. Zahamowanie PGE<sub>2</sub> prowadzi do zwiększenia uwalniania leukotrienów (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>). Leukotrieny te wywołują skurcz oskrzeli i zwiększają przepuszczalność naczyń krwionośnych. Działają 100 razy silniej niż histamina. U osób wykazujących nietolerancję leku stwierdzono wzrost mediatorów proza-

palnych – leukotrienów cysteinylowych (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) w wydzielinach ustrojowych [7].

Nadwrażliwość na ASA w populacji ogólnej występuje z częstością 0,6–2,5%, a u osób dorosłych z astmą 4,3–11%. Reakcje uczuleniowe najczęściej manifestują się wodnistą wydzieliną z nosa, pokrzywką czy zlewnym rumieniem obejmującym skórę górnej części ciała. Może wystąpić także groźny dla zdrowia i życia chorego napad duszności i obrzęk naczynioruchowy Quinckego [8]. Ze względu na obecność reakcji nadwrażliwości u wielu pacjentów z wywiadem choroby niedokrwiennej serca nie włącza się typowego leczenia przeciwplatekowego. W takich przypadkach można jednak podjąć próbę odczulania. Dotyczy to szczególnie osób z niestabilną chorobą wieńcową, u których szybkie odczulanie umożliwi skuteczne leczenie reperfuzyjne [4]. Odczulanie rozpoczyna się małymi dawkami leku podawanymi w regularnych odstępach czasu aż do uzyskania dawki terapeutycznej, jednocześnie monitoruje się podstawowe parametry życiowe i obecność ewentualnych reakcji nadwrażliwości.

Wong i wsp. oraz Silberman i wsp. poddali odczulaniu 27 osób z udokumentowanym wywiadem nadwrażliwości na ASA i chorobą wieńcową, u których planowano zabieg PCI. Autorzy ci rozpoczęli odczulanie od małej dawki leku – 0,1 mg, 1 mg lub 5 mg – i podwajali ją co 30 min [3, 4]. U 23 osób odczulanie było skuteczne i w obserwacji odległej nie stwierdzono działań niepożądanych. U 4 pozostałych osób odczulanie przerwano z powodu rozwijającego się obrzęku naczynioruchowego Quinckego [3, 4]. U naszej chorej zastosowano protokół Silbermana, rozpoczynając od 2 mg ASA. Dawkę podwajano co 30 min do 64 mg.

Efekt odczulania jest czasowy, gdyż nie jest to immunoterapia. Po zaprzestaniu stosowania ASA nadwrażliwość na lek pojawia się po kilku dniach, a proces odczulania powinien być przeprowadzony ponownie [8]. Wśród osób poddanych skutecznemu odczulaniu stwierdzono w obserwacji odległej zmniejszoną i utrzymującą się na takim samym poziomie jak w grupie kontrolnej produkcję leukotrienów B4 (LTB4), co prawdopodobnie wiąże się z wpływem terapii odczuleniowej na metabolizm kwasu arachidonowego [9].

### Podsumowanie

Należy podkreślić, że u większości chorych z nadwrażliwością na ASA możliwe jest skuteczne odczulanie, które pozwala na długoterminowe stosowanie tego leku w dawce 75–150 mg dziennie. U omawianej chorej odczulanie umożliwiło prowadzenie skojarzonego leczenia przeciwplatekowego i wykonanie zabiegu PCI, co znacznie poprawiło rokowanie. Chora stosuje obecnie leczenie przeciwplatekowe jako prewencję wtórną, a zgłaszane reakcje nadwrażliwości ustąpiły.

### Podziękowanie

Dziękujemy pani mgr Ewie Antos za specjalne przygotowanie minimalnych, niestandardowych dawek ASA dla chorej, co umożliwiło odczulanie.

### Piśmiennictwo

1. Thérout P, Ouimet H, McCans J, et al. Aspirin, heparin or both to treat unstable angina. *N Engl J Med* 1988; 319: 1105-11.
2. Szczeklik A, Gryglewski RJ, Grodzińska L, et al. Platelet aggregability, thromboxane A2 and malonaldehyde formation following administration of aspirin to man. *Thromb Res* 1979; 15: 405-13.
3. Wong JT, Nagy CS, Krinzman SJ, et al. Rapid oral challenge-desensitization for patients with aspirin-related urticaria-angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 997-1001.
4. Silberman S, Neukirch-Stoop C, Steg PG. Rapid desensitization procedure for patients with aspirin hypersensitivity undergoing coronary stenting. *Am J Cardiol* 2005; 95: 509-10.
5. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 339: 1665-71.
6. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation* 2000; 102: 1014-9.
7. Arm JP, Austen KF. Leukotriene receptors and aspirin sensitivity. *N Engl J Med* 2002; 347: 1524-6.
8. Gollapudi RR, Teirstein PS, Stevenson DD, et al. Aspirin sensitivity: implications for patients with coronary artery disease. *JAMA* 2004; 292: 3017-23.
9. Juergens UR, Christiansen SC, Stevenson DD, et al. Inhibition of monocyte leukotriene B4 production after aspirin desensitization. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 148-56.