

POLEKOWE DOLEGLIWOŚCI ZE STRONY UKŁADU ODDECHOWEGO

dr farm. Paweł BODERA

Drug-induced breathing disturbances

Summary. The true incidence of drug-induced pulmonary disease is not easy to assess as a result of the interaction between the underlying disease state and the drugs. The manifestations of drug-induced pulmonary diseases span the entire spectrum of pathophysiologic conditions of the respiratory tract. As with most drug-induced diseases, the pathologic changes are nonspecific.

Aspirin sensitivity or intolerance occurs in nearly one-fourth all asthmatics. Bronchospasm can be induced by a wide variety of drugs through a number of disparate pathophysiologic mechanisms. Beta-adrenergic receptor blockers comprise the other large class of drugs that can be hazardous to a person with asthma. Cough has become a well-recognized side effect of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor therapy.

Słowa kluczowe: beta-blokery, enzym konwertujący angiotensynę (ACE), kaszel, nietolerancja aspiryny, polekowe schorzenia płuc, skurcz oskrzeli.

Keywords: beta-adrenergic receptor blockers, angiotensin converting enzyme (ACE), cough, aspirin intolerance, drug-induced pulmonary diseases, bronchospasm.

U wszystkich pacjentów z nadreaktywnością oskrzelową może wystąpić skurcz oskrzeli po podaniu wystarczająco dużych dawek leków cholinergicznych lub środków blokujących esterazę cholinową.

Skurcz oskrzeli może wystąpić po zażyciu pewnych leków. Niezależnie od tego, jaki jest mechanizm jego powstania, polekowy skurcz oskrzeli występuje niemal wyłącznie u pacjentów z istniejącą już wcześniej nadreaktywnością oskrzeli, np. astmą lub przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. U wszystkich pacjentów z nadreaktywnością oskrzelową może wystąpić skurcz oskrzeli po podaniu wystarczająco dużych dawek leków cholinergicznych lub środków blokujących esterazę cholinową. U osób z ciężką postacią astmy, charakteryzującą się wysoką nadreaktywnością oskrzeli, wdychanie złożonych cząsteczek, takich jak laktoza stosowana w inhalatorach proszkowych lub stosowanie wziewnych kortykosteroidów, może powodować świszczący oddech, przypuszczalnie poprzez bezpośrednią stymulację receptorów wywołujących podrażnienie dróg oddechowych. Do innych farmakologicznych mechanizmów wywołujących skurcz oskrzeli należy blokada receptorów β_2 oraz nieimmunologiczne uwalnianie histaminy z komórek

tucznych i bazofoili. Wiele leków może wywołać skurcz oskrzeli poprzez reakcje zapoczątkowane przez immunoglobulinę IgE. Są to leki, które mogą stwarzać znaczne ryzyko chorób zawodowych u farmaceutów, pielęgniarek oraz pracowników przemysłu farmaceutycznego.

ASPIRYNOWY SKURCZ OSKRZELI

Nietolerancja kwasu acetylosalicylowego występuje u prawie 20% astmatyków. Częstość występowania poaspirynowego skurczu oskrzeli zwiększa się wraz z wiekiem. U pacjentów powyżej 40. roku życia zdarzają się one cztery razy częściej niż u pacjentów poniżej 20. roku życia. Częstość ta wzrasta o kolejne 14-23% u pacjentów z polipami nosa. Poaspirynowe skurcze oskrzeli zdarzają się częściej u kobiet niż u mężczyzn. Nie istnieją dowody świadczące o predyspozycjach genetycznych lub rodzinnych.

Nietolerancja aspiryny wywołująca astmę jest integralnie związana z inhibicją cyklook-

sygenazy. Świadczą o tym następujące dowody: (1) wszystkie NLPZ, które są inhibitorami cyklooksigenazy, wywołują reakcje nadwrażliwości, (2) stopień reaktywności krzyżowej jest proporcjonalny do zdolności do hamowania cyklooksigenazy, (3) każdy pacjent z nadwrażliwością na aspirynę ma dawkę progową powodującą skurcz oskrzeli, która zależy od stopnia zahamowania cyklooksigenazy. Po ustaleniu dawki progowej możliwe jest obliczenie dawki innego inhibitora cyklooksigenazy potrzebnej do wywołania skurczu oskrzeli.

Klasyczny objawy występujące u astmatyka uczulonego na aspirynę to zaostrzona astma oskrzelowa, polipy nosowe oraz nietolerancja aspiryny. Powyższy zespół współistniejących objawów znany jest jako triada aspirynowa [1]. W trzeciej lub czwartej dekadzie życia u typowego pacjenta rozpoczyna się intensywny naczynioruchowy nieżyt nosa, który może mieć związek z ekspozycją na aspirynę. Po kilku miesiącach pojawiają się polipy nosa, a następnie ciężka postać astmy nasilającej się pod wpływem aspiryny. Skurcz oskrzeli występuje na ogół w ciągu kilku minut lub kilku godzin po zażyciu aspiryny. Towarzyszy mu wodnisty wyciek z nosa, przekrwienie twarzy i szyi oraz obrzęk spojówek (*conjunctivitis*) [2].

Nie u wszystkich astmatyków z nietolerancją aspiryny występuje klasyczny zespół objawów „triady aspirynowej”. Nie u wszystkich też pacjentów z astmą i polipami nosa rozwinię się nietolerancja aspiryny. Jedyнным czynnikiem odróżniającym astmatyków z nadwrażliwością na aspirynę od ogólnej populacji osób z astmą są objawy chorobowe pojawiające się po podaniu aspiryny oraz innych niesterydowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). U pacjentów z astmą aspirynową ryzyko ciężkich reakcji niepożądanych nie jest większe, pod warunkiem, że będą oni unikać aspiryny oraz innych NLPZ [3].

Astmę aspirynową rozpoznaje się na podstawie szczegółowego wywiadu dotyczącego historii leczenia. Ostateczną diagnozę można postawić dopiero po wykonaniu próby prowokacyjnej z aspiryną, którą można po-

Tabela 1. Tolerancja leków przeciwzapalnych oraz przeciwbólowych w astmie aspirynowej [5]

Leki wchodzące w reakcje krzyżowe	Leki bez reaktywności krzyżowej
Diklofenak	Acetaminofen
Diflunisal	Benzydamina
Fenoprofen	Salicylan sodu
Kwas flufenamowy Flurbiprofen	Salicylan cholinowy Kortykosteroidy
Hemibursztynian hydrokortyzonu	Dekstropoksyfen
Ibuprofen	Fenacetyna
Indometacyna	
Ketoprofen	
Kwas mefenamowy	
Naprosken	
Noramidopiryna	
Oksyfenbutazon	
Fenylbutazon	
Piroteksydam	
Sulindak	

dać różnymi drogami. Powszechnie stosuje się doustny test prowokacyjny, w których progowe dawki aspiryny wywołują dodatnią reakcję, mierzoną spadkiem natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV_1) oraz obecnością objawów niepożądanych. Donosowe próby prowokacyjne wykonuje się, podając jedną dawkę aspiryny lizynowej oraz monitorując objawy kliniczne, takie jak wodnista wydzielina z nosa oraz znaczący spadek wdechowego przepływu powietrza przez nos.

Astma aspirynowa jest prawidłowo klasyfikowana jako reakcja idiosynkratyczna o ciągle nieznannej patogenezie. [4] U pacjentów z nietolerancją aspiryny zażycie tego leku powodowało wzrost stężenia histaminy w osoczu krwi, stwierdzano również podwyższony poziom granulocytów we krwi obwodowej. Wszystkie próby wyjaśnienia mechanizmu immunologicznego zakończyły się niepowodzeniem. Leki o podobnym składzie chemicznym, takie jak salicylan choliny, nie wykazują reakcji krzyżowych, podczas gdy duża liczba NLPZ o odmiennej budowie chemicznej wywołuje reakcje krzyżowe. Tabela 1 zawiera listę leków wchodzących

Astma aspirynowa jest prawidłowo klasyfikowana jako reakcja idiosynkratyczna o ciągle nieznannej patogenezie. U pacjentów z nietolerancją aspiryny zażycie tego leku powodowało wzrost stężenia histaminy w osoczu krwi, stwierdzano również podwyższony poziom granulocytów we krwi obwodowej. Wszystkie próby wyjaśnienia mechanizmu immunologicznego zakończyły się niepowodzeniem.

- w reakcje krzyżowe z aspiryną oraz leków nie wykazujących reaktywności krzyżowej.

Podanie antagonistów receptorów leukotrienów oraz inhibitorów 5-lipoksygenazy prowadzi natomiast do ustąpienia płucnych i niepłucnych reakcji alergicznych na aspirynę.

Mechanizm, który wywołuje skurcz oskrzeli poprzez inhibicję cyklooksygenazy, u podatnych pacjentów jest nieznany [6]. Metabolizm kwasu arachidonowego szlakiem 5-lipoksygenazy może prowadzić do nadmiernej produkcji leukotrienów C_4 i D_4 . Leukotrieny C_4 , D_4 i E_4 działają bronchospastycznie i sprzyjają uwalnianiu histaminy z mastocytów. Podanie antagonistów receptorów leukotrienów oraz inhibitorów 5-lipoksygenazy prowadzi natomiast do ustąpienia płucnych i niepłucnych reakcji alergicznych na aspirynę u astmatyków z nadwrażliwością na ten lek [7].

BETA-BLOKERY

Jeżeli pacjent z nadreaktywnością oskrzeli wymaga leczenia β -blokerami, powinien otrzymywać możliwie najmniejszą dawkę jednego z selektywnych β -blokerów.

Blokery receptorów β -adrenergicznych stanowią inną dużą klasę leków, które mogą być niebezpieczne dla osób z astmą. Istnieją doniesienia o atakach astmy spowodowanych nawet przez bardziej kardioselektywne leki, takie jak acebutolol, atenolol i metoprolol. Pacjenci z astmą mogą przez długi czas przyjmować nieselektywne oraz selektywne blokery β_1 , nie doznając żadnych niepożądanych objawów, jednak sporadyczne doniesienia o astmie odpornej na leczenie i kończącej się zgonem, wywołanej przez β -blokery, są wystarczającym ostrzeżeniem przed niebezpieczeństwem, które grozi astmatykom leczonym β -blokerami. Jeżeli pa-

cient z nadreaktywnością oskrzeli wymaga leczenia β -blokerami, powinien otrzymywać możliwie najmniejszą dawkę jednego z selektywnych β -blokerów [8].

KASZEL WYWOŁANY PRZEZ INHIBITORY ENZYMU KONWERTAZY ANGIOTENSYNY

Kaszel jest dobrze znanym skutkiem ubocznym leczenia inhibitorami enzymu konwertazy angiotensyny (ACE) [9]. ACE jest enzymem niespecyficznym, który katalizuje również hydrolizę bradykininy oraz substancji P powodujących lub sprzyjających powstawaniu stanu zapalnego i stymulujących receptory, które powodują podrażnienie płuc. Inhibitory ACE mogą także wywoływać cyklooksygenazę, zwiększając stężenie prostaglandyn. Leki przeciwzapalne, benzonat, bupiwakaina podawana drogą wziewną, teofilina, baklofen, inhibitor syntazy tromboksanu A_2 łagodzą lub powstrzymują kaszel wywołany przez inhibitory ACE. Kaszel powodowany przez inhibitory ACE jest na ogół odporny na leki przeciwkaszlowe oraz leki rozszerzające oskrzela.

Typowy kaszel jest suchy, nieproduktywny, uporczywy i nie ma charakteru kaszlu napadowego. Natężenie kaszlu jest różne – od „łaskotania” do wycieńczającego kaszlu z bezsennością i wymiotami. Kaszel może pojawić się w ciągu 3 dni lub znacznie później – w ciągu 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia inhibitorami ACE. Kaszel ustępuje w ciągu 1-4 dni po zaprzestaniu terapii. W rzadkich przypadkach utrzymuje się do 4 tygodni i pojawia się znowu po ponownym podaniu inhibitora ACE. Wskazane jest, aby pacjenci na kilka dni przerwali leczenie. Pozwoli to ustalić, czy przyczyną kaszlu jest rzeczywiście inhibitor ACE. Nadreaktywność oskrzeli może się pogorszyć u pacjentów z astmą lub przewlekłym zapaleniem oskrzeli, u których nadreaktywność oskrzeli występowała już wcześniej. Inhibitory ACE nie wywołują natomiast nadreaktywności oskrzelowej u innych pacjentów.

Ze spontanicznych zgłoszeń pacjentów wynika, że kaszel występuje w grupie do

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

IACE	– enzym konwertujący angiotensynę
CUN	– centralny układ nerwowy
POChP	– przewlekła obturacyjna choroba płuc
EDTA	– kwas etylenodiaminotetraoctowy
FDA	– Urząd ds. Żywności i Leków
FEV ₁	– natężona objętość wydechowana pierwszosekundowa
HIV	– zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności
IPS	– idiopatyczny zespół zapalenia płuc (<i>idiopathic pneumonia syndrome</i>)
NLPZ	– niesterydowe leki przeciwzapalne

10% pacjentów otrzymujących inhibitory ACE, częściej u kobiet niż u mężczyzn. Uważa się, że kobiety mają niższy próg kaszlu, dlatego też inhibitory ACE częściej wywołują ten niepożądany skutek u kobiet niż u mężczyzn. U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE prawdopodobieństwo wystąpienia kaszlu było 2 razy większe niż w podobnej grupie pacjentów otrzymującej diuretyki. Kaszel wywołany przez inhibitory ACE występuje u 26% pacjentów z niewydolnością serca i 14% osób z nadciśnieniem [10]. Kaszel może wystąpić po podaniu wszystkich inhibitorów ACE [11].

Zastąpienie inhibitora ACE antagonistami receptora angiotensyny II (np. telmisartan, Micardis®) powoduje ustąpienie dolegliwości wywołanych przez inhibitory ACE. Badania kliniczne sugerują, że częstość występowania kaszlu po podaniu antagonistów receptora angiotensyny II jest taka samo jak po podaniu placebo. Porównanie częstości kaszlu wykazało, że występuje on znacznie rzadziej po podaniu antagonistów receptora angiotensyny II niż inhibitorów ACE. Zmniejszenie częstości kaszlu podczas stosowania antagonistów receptora angiotensyny II ma prawdopodobnie związek z tym, że nie wpływają one na rozkład bradykininy oraz substancji P.

Dr farm. Paweł Bodera jest autorem pracy doktorskiej: „Działanie przeciwutleniające, radioprotekcyjne a struktura izoflawonów i ich pochodnych glikozydowych”, napisanej pod kierunkiem prof. dr hab. Iwony Wawer (Wydział Farmaceutyczny Akademii Medycznej w Warszawie, 2004). Od 5 lat zajmuje się zawodowo nadzorowaniem bezpieczeństwa farmakoterapii.

Piśmiennictwo:

- Mardiney M., Borish L.: *Aspirin Desensitization for Chronic Hyperplastic Sinusitis, Nasal Polyposis, and Asthma Triad*. Arch. Otolaryngol. Head. Neck. Surg., 127: 1287, 2001.
- Kowalski M.L., Pawliczak R. et al.: *Differential Metabolism of Arachidonic Acid in Nasal Polyp Epithelial Cells Cultured from Aspirin-sensitive and Aspirin-tolerant Patients*. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 161: 391, 2000.
- Szczeklik A, Niżankowska E.: *Clinical features and diagnosis of aspirin induced asthma*. Thorax, 55: 42-44, 2000.
- Sivanandan I., Robinson S.M.: *Aspirin induced asthma: Clinical relevance of finding was not explained*. BMJ, 328: 1076, 2004.
- Babu K., Salvi S.: *Aspirin and Asthma*. Chest, 118: 1470, 2000.
- Bennett A.: *The importance of COX-2 inhibition for aspirin induced asthma*. Thorax, 55: 54, 2000.
- Volkman J.A., Pontikes P.J.: *Leukotriene modifiers to prevent aspirin-provoked respiratory reactions in asthmatics*. Ann. Pharmacother., 36: 1457, 2002.
- Hauck R.W., Schulz C.H., Emslander H.P., Bohm M.: *Pharmacological actions of the selective and non-selective β -adrenoceptor antagonists celiprolol, bisoprolol and propranolol on human bronchi*. Br. J. Pharmacol., 113:1043-1049, 1994.
- Simon S.R., Black H.R., Moser M., Berland W.E.: *Cough and ACE inhibitors*. Arch. Intern. Med., 152:1698-1700, 1992.
- Israili Z.H., Hall W.D.: *Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy: A review of the literature and pathophysiology*. Ann. Intern. Med., 117:234-242, 1992.
- Tanaka H., Shin Teramoto S. et al.: *Effects of Candesartan on Cough and Bronchial Hyperresponsiveness in Mildly to Moderately Hypertensive Patients With Symptomatic Asthma*. Circulation, 104: 281, 2001.

ZAPROSZENIE

Wszystkich zainteresowanych kompleksowym wyposażeniem aptek zapraszamy do stoiska nr 52 na Śląskich Targach Farmaceutycznych „Silesia Farmacja 2008”, które odbędą się 17 maja 2008 roku w nowoczesnym obiekcie targowo-wystawienniczym przy ul. Braci Mieroszewskich 124 w Sosnowcu.

