

گزارش یک مورد سندرم "آسم ناشی از آسپرین" به دنبال مصرف ناپروکسن

نویسندگان:

سعید حمیدی زاده*، کارشناس ارشد پرستاری - دانشگاه علوم پزشکی جهرم، جهرم، ایران
کمال صالحی، کارشناسی ارشد آموزش پرستاری، دانشگاه آزاد مهاباد، مهاباد، ایران
کمال بوستانی، سرپرست علمی بخش ICU بیمارستان شهرستان میاندوآب، میاندوآب، ایران

چکیده:

در بعضی از بیماران مبتلا به آسم، آسپرین و داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی (NSAID) که سیکلواکسیژناز ۱, ۲ (COX_{1,2}) را مهار می کنند باعث تشدید حملات آسم و بروز یک سری عکس العمل های مختلف در بینی، چشم و راه های هوایی می شوند، که به نام سندرم آسم ناشی از آسپرین (Aspirin Induced Asthma - AIA) معروف است. این سندرم بالینی از موارد بسیار نادر و کمیاب می باشد. در گزارش حاضر به وضعیت خانمی ۴۰ ساله مبتلا به آسم که به دنبال مراجعه به پزشک و تجویز ناپروکسن و مصرف یک عدد از آن دچار تنگی نفس شده بود پرداخته شده است. بیمار مذکور در اورژانس بیمارستان فاطمه الزهرا شهرستان میاندوآب دچار ایست قلبی - ریوی می شود که بلافاصله بیمار اینتوبه شده و پس از احیای قلبی و ریوی موفقیت آمیز برای او و برگشت بیمار، جهت ادامه درمان با GCS=۳ به بخش مراقبت های ویژه منتقل می شود. بیمار یادشده بعد از پنج روز با هوشیاری کامل ترخیص می شود. بروز این سندرم با ارائه آموزش های لازم به راحتی قابل پیشگیری می باشد، در حالی که در بعضی شرایط می تواند به شدت تهدیدی برای زندگی باشد. به ویژه در شرایطی که شخص از مراکز درمانی دور باشد بایستی بیمار شناسایی شده و در مورد نحوه مصرف داروها و آشنایی با علائم بروز سندرم و راه های پیشگیری آموزش های لازم به بیمار و خانواده اش داده شود.

واژه گان کلیدی: گزارش موردی، آسم ناشی از آسپرین، ناپروکسن

مقدمه:

پزشکان در درمانگاه های بیمارستان ها مورد معاینه و بررسی قرار گرفته اند و بیش از دو میلیون مراجعه به بخش های اورژانس به خاطر آسم گزارش شده است [۲].
علی رغم افزایش آگاهی در مورد پاتولوژی آسم، پیشرفت در دارودرمانی و برنامه های مراقبتی هنوز میزان مرگ و میر ناشی از آن بالاست. پاتولوژی اصلی در آسم التهاب

آسم بیماری التهابی مزمن راه های هوایی است که موجب حساسیت بیش از حد راه هوایی، ادم مخاطی و دوره های از اسپاسم راه هوایی می شود [۱].
حدود ۱۷ میلیون آمریکائی مبتلا به آسم هستند و سالانه بیش از ۵۰۰۰ نفر بر اثر این بیماری می میرند. در سال ۱۹۹۸ بیش از ۱۳/۹ میلیون بیمار مبتلا به آسم در آمریکا توسط

اینتوبه و با احیای قلبی-ریوی موفق آمیز برگشت بیمار، جهت ادامه درمان به بخش مراقبت های ویژه منتقل شد. بیمار هنگام تحویل به بخش مراقبت های ویژه، از نظر هوشیاری در سطح کوما خفیف (Light coma) و دارای $GCS = 3$ بود. به دلیل افزایش تعداد تنفس و دیسترس تنفسی شدید تحت دستگاه تهویه مکانیکی قرار گرفته شد. به دلیل جنگ (Fighting) با دستگاه و بی قراری شدید یک عدد آمپول میدازولام تجویز شد.

بعد از ۲۴ ساعت بیمار در وضعیت استئوپور بود، به تحریکات دردناک پاسخ می داد، تنفس خودبخودی نداشت و در معاینه ریه صداهای اضافی شنیده نمی شد کمی تاکی کارد بود، برون ده ادراری مناسب بود و تب نداشت. پس از ۴۸ ساعت بیمار هوشیار و آگاه بود، لوله تراشه خارج شد، دیسترس تنفسی نداشت، تنفس آرام و در معاینه ریه ها صدای اضافی وجود نداشت، سوند فولی خارج شد، علائم حیاتی بیمار مناسب بود و بیمار ترخیص شد.

بحث:

در سال ۱۹۲۲ ویدال و همکارانش برای اولین بار ارتباط بین حساسیت به آسپرین و آسم را در یک مقاله شرح دادند ولی این سندرم به طور گسترده شناسایی نشد تا این که اواخر دهه ۶۰ از سامتر دو مقاله در این مورد چاپ شد. او این وضعیت را تریاد سامتر نام نهاد [۶ و ۷ و ۸].

علائم آسم ناشی از آسپرین شامل رینیت، احتقان بینی، پولیپ بینی و اسپاسم حنجره می باشد [۸]. با این وجود در معاینه فیزیکی بیمار مورد گزارش پولیپ بینی مشاهده نشد، اما سایر علائم ذکر شده وجود داشت. علائم شروع آسم در این گونه بیماران سه ساعت بعد از مصرف داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی شروع می شود [۹] که در مورد حاضر نیز تقریباً ۳ ساعت بعد از مصرف ناپروکسن علائم شروع شده بود. در بعضی از مطالعات ادم اطراف چشم و وجود کهیر و راش های در گردن و صورت به عنوان علائم ذکر شده [۹] اما در مورد ما این علائم مشاهده نشد. در ۲۵٪

قابل برگشت و راه های هوایی است. سلول های دارای نقش حیاتی در التهاب و ایجاد آسم، ماست سل ها، نوتروفیل ها، ائوزینوفیل ها و لئوسیت ها هستند [۳]. در بعضی از بیماران مبتلا به آسم، آسپرین و داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی (NSAID) که سیکلواکسیژناز ۱،۲ (COX_{1,2}) را مهار می کنند باعث تشدید حملات آسم و بروز یک سری عکس العمل های مختلف در بینی، چشم و راه های هوایی می شوند. این سندرم بالینی را آسم ناشی از آسپرین (Aspirin Induced Asthma-AIA) می نامند که با علائم التهاب ائوزینوفیلیک شدید بینی و راه های هوایی مشخص می شود. این سندرم از سندرم های بالینی نادر و کمیاب محسوب می گردد که فاقد علائم کلاسیک و اختصاصی است [۴].

این سندرم که در سه ساعت بعد از مصرف داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی شروع می شود و معمولاً همراه با افزایش ترشحات راه های هوایی، مخاط بینی، ادم اطراف چشم و گاهی همراه با برافروختگی صورت و گردن می باشد. در این بیماری تعداد ائوزینوفیل های خون افزایش می یابد و در راه های هوایی و موکوس بینی هم تظاهر پیدا می کند [۵].

آسم ناشی از آسپرین ۱۰ درصد افراد مبتلا به آسم را درگیر می کند. در بیماران با سندرم آسم ناشی از آسپرین، حمله های آسمی نه تنها با آسپرین بلکه با تمام گروه داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی نیز به وجود می آید، مخصوصاً موقعی که بیماران برای بار اول در معرض این داروها قرار گیرند [۶].

گزارش مورد:

بیمار خانم ۴۰ ساله، با بیماری شناخته شده آسم بود که به دنبال مراجعه به پزشک و تجویز ناپروکسن و مصرف یک عدد از آن دچار تنگی نفس شده بود که به اورژانس بیمارستان فاطمه الزهرا شهرستان میاندوآب منتقل شده بود. بیمار در اورژانس و در حین کنترل فشار خون دچار برادیکاردی و ایست قلبی _ ریوی شده بود. بلافاصله بیمار

پاسخ های تهدید کننده حیات بیماران با آسم ناشی از آسپرین باید از مصرف آسپرین، تمام ترکیبات آسپرین دار و همه داروهای مهار کننده سیکلواکسیژناز اجتناب کرد.

در صورت نیاز می توان از استامینوفن با دوزهای پایین استفاده کرد به شرط آن که در سه ساعت اول مراقبت خاص از بیمار صورت پذیرد [۱۵].

استیپان در مطالعه ای، یک عکس العمل مقطعی بعد از مصرف ۱۰۰۰ تا ۱۵۰۰ میلی گرم استامینوفن در بیماران مبتلا به آسم ناشی از آسپرین با شیوع ۳۴ درصد را گزارش نموده است [۱۵].

یک راهبرد برای مصرف داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی در بیماران مبتلا به آسم ناشی از آسپرین، حالت ایجاد تحمل آسپرین است که می توان با حساسیت زدایی نسبت به آسپرین آن را به وجود آورد. برای این کار دوز خوراکی آسپرین به صورت افزایشی در مدت دو الی سه روز تجویز می شود تا نسبت به ۴۰۰ الی ۶۵۰ میلی گرم آسپرین مقاومت ایجاد شود. سپس آسپرین به صورت روزانه با دوز ۸۰ تا ۳۲۵ میلی گرم برای حفظ حساسیت زدایی تجویز می شود. بعد از هر دوز آسپرین یک دوره مقاوم ۲ الی ۵ روزه وجود دارد که در این مدت آسپرین و داروهای مهار کننده سلیکواکسیژناز (Cox) را می توان با مصونیت مصرف کرد. این روش برای بیماران مبتلا به آسم ناشی از آسپرین (AIA) که به بیماری های دیگری نظیر بیماری دژنراتیو مفصلی، آرتریت روماتوئید، سردرد و بیماریهای قلبی عروقی مبتلا هستند مهم می باشد [۱۶]. در حالت حساسیت زدایی نسبت به آسپرین اگر دوز آسپرین به ۶۵۰ میلی گرم افزایش یابد و دو بار در روز مصرف شود یک بهبودی در راه های هوایی بیماران ایجاد می شود [۱۷]. سازوکار حساسیت زدایی نسبت به آسپرین در این گونه بیماران به طور نسبی شناخته شده است و بدین صورت که ممکن است منجر به کاهش پاسخ راه های هوایی به LTE_4 به دلیل کاهش گیرنده های Cys-LT باشد [۱۸].

در یک مطالعه که توسط یورگن و همکارانش انجام شد

موارد این گروه از بیماران نیاز به تهویه مکانیکی و اتصال به دستگاه ونتیلاتور خواهند داشت که [۱۰] این بیمار نیز بلافاصله به دستگاه ونتیلاتور وصل شد.

تئوری های مختلفی در این خصوص وجود دارد. طبق تئوری سیکلواکسیژناز تشدید حمله های آسمی ناشی از مصرف داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی یک پاسخ آنتی ژن- آنتی بادی نبوده و با عملکرد فارماکولوژیک این گونه داروها در ارتباط است. مشاهدات اولیه شیز کلیک در سال ۱۹۷۵ نشان داد که واکنش های مقطعی به داروها می تواند بر اساس هر کدام از داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی که سیکلواکسیژناز (Cox) را مهار می کند به طور جداگانه پیش بینی شود [۹ و ۱۰]. بعد از حساسیت زدایی نسبت به آسپرین، حساسیت زدایی مقطعی برای سایر داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی که سیکلواکسیژناز (Cox) را مهار می کنند رخ می دهد. این وضعیت، مهمترین واقیعت پشتیبانی کننده تئوری سیکلواکسیژناز (Cox) است [۱۱، ۱۲].

علائم بالینی ایجاد شده ناشی از مصرف داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی در بیماران مبتلا به آسم یاد آور واکنش های ازدیاد حساسیت فوری می باشد بنابراین یک مکانیسم آنتی ژن-آنتی بادی اساس و عامل به وجود آورنده علائم می باشد [۱۳].

قوانین کلی مرتبط با درمان آسم ناشی از آسپرین تفاوت زیادی با درمان آسم ندارد. در مطالعه ای که توسط انجمن اروپا به روی ۳۶۵ بیمار با آسم ناشی از آسپرین انجام شد، ۷۹٪ با کورتیکواستروئیدهای خوراکی در طولانی مدت ۵۰ درصد با کورتیکواستروئیدهای سیستمیک و ۳۲ درصد با کورتیکواستروئیدهای استنشاقی درمان شده بودند. البته استفاده از سیکلوسپورین با دوز بالا در بعضی از بیماران ممکن است نیاز به دوز بالای کورتیکواستروئیدهای را کاهش دهد [۱۴]. با این وجود بعضی از تفاوت های مهم در مراقبت از بیماران مبتلا به آسم با بیماران مبتلا به سندرم آسم ناشی از آسپرین وجود دارد. نخست برای جلوگیری از

آسپرین توصیه شده اند [۲۳]. به تازگی داروهایی وارد بازار شده اند که سنتز لکوترین را یا با بلوکه کردن 5-LO (مثل زیلوتون) یا با بلوکه کردن گیرنده های خاص Cys-Lt مهار می کنند (مثل پرائلوکاست، زافلوکاست) [۲۳]. گزارش شده که سالبوتامول (آگونیست بتا دو آدرنرژیک) باعث جلوگیری از حمله آسم ناشی از آسپرین می شود. سازوکار جلوگیری از حمله می تواند در ارتباط با خاصیت برونکودیلاتوری آن باشد [۲۴].

نتیجه گیری

در مقاله حاضر گزارش یک مورد سندرم آسم ناشی از آسپرین به دنبال مصرف ناپروکسن ارائه شده است. سندرم مذکور از سندرم های بالینی بسیار کمیاب و خطرناک می باشد. بروز این سندرم که در بعضی از شرایط می تواند به شدت تهدیدکننده زندگی باشد به ویژه زمانی که بیمار از مراکز درمانی دور باشد به راحتی با ارائه آموزش های لازم قابل پیشگیری می باشد. در این موارد بایستی بیمار شناسایی شده و در مورد نحوه مصرف داروها و آشنایی با علائم بروز سندرم و راه های پیشگیری از آن آموزش های کافی به او و خانواده وی داده شود.

حساسیت زدایی نسبت به آسپرین در یک دوره طولانی مدت با استفاده از تجویز دو بار در روز آسپرین منجر به کاهش تولید مونوسیت های محیطی LTB_4 و مهار آنزیم های COX شده بیماران برای ماه ها در همان وضعیت حساسیت زدایی نسبت به آسپرین نگه داشته شدند، اگر چه با مصرف خوراکی آسپرین افزایش میزان دفع ادراری LTE_4 وجود داشت [۱۹]. مصرف وریدی کورتیزون به صورت اسپورادیک ممکن است انقباض برونش ها را در این بیماران افزایش دهد [۲۰]. در یک مطالعه که توسط فگین باوم و همکارانش انجام شد فقط یک مورد از ۴۴ مورد به کورتیزون و متیل پردنیزلون واکنش نشان داده بودند.

تارترازین که یک ماده زرد رنگ بوده و برای رنگ کردن غذا، داروها و نوشیدنی ها استفاده می شود به فراوانی به عنوان یک عامل به وجود آورنده برونکواسپاسم ذکر شده است [۲۱]. مطالعات زیادی هم نشان داده که مقاومت نسبت به تارترازین در این بیماران به ندرت رخ می دهد زیرا تارترازین COX را مهار نمی کند [۲۲].

داروهای ضدلکوترین (LT) نیز برای درمان آسم ناشی از

Reference:**منابع:****Rereneces:**

1. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(5):913-21; quiz 922.
2. Stevenson DD, Szczeklik A. Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118(4):773-86.
3. Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. Long-term treatment with aspirin desensitization in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Clin Allergy Immunol* 2003; 111(4):180-6.
4. Nasser SMS, Lee TH. Leukotrienes in aspirin-sensitive asthma. In: Szczeklik A, Gryglewski RJ, Vane JR, editors. *Eicosanoids, aspirin and asthma*. New York: Marcel Dekker, Inc; 1998: 317-35.
5. Picado C, Castillo JA, Montserrat JM, et al. Aspirin intolerance as a precipitating factor of life-threatening attacks of asthma requiring mechanical ventilation. *Eur Respir J* 1989;2(1):127-9.
6. Widal MF, Abrami P, Lenmoyez J. Anaphylaxes at idiosyncrasies. *Presses Med* 1922;30(4):189-92.
7. Picado C, Castillo JA, Montserrat JM, et al. Aspirin intolerance as a precipitating factor of life-threatening attacks of asthma requiring mechanical ventilation. *Eur Respir J* 1989; 2(4):127-9.
8. Juergens UR, Christiansen SC, Stevenson DD, et al. Inhibition of monocyte leukotriene B4 production after aspirin desensitization. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96(2):148-56.
9. Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czerniawska-Mysik G. Relationship of inhibition of prostaglandin biosynthesis by analgesics to asthma attacks in aspirin-sensitive patients. *BMJ* 1975;1(1): 67-9.
10. Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czerniawska-Mysik G. Clinical patterns of hypersensitivity to no steroidal anti-inflammatory drugs and their pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 1977; 60(3): 276-84.
11. Stevenson DD, Lewis RA. Proposed mechanisms of aspirin sensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80(4): 788-90.
12. Szczeklik A. The cyclooxygenase theory of aspirin-induced asthma. *Eur Respir J* 1990;3(5):588-93
13. Schlumberger HD. Drug-induced pseudo-allergic syndrome as exemplified by acetylsalicylic acid intolerance. In: Dukor P, Kallos P, Schlumberger HD, West GB, editors. *Pseudo-allergic reactions. Involvement of drugs and chemicals*. Basel: Karger; 1980: 125-203
14. Nizankowska E, Soja J, Pinis G, et al. Treatment of steroid-dependent bronchial asthma with cyclosporine. *Eur Respir J* 1995;8(7):1091-9.
15. Settupane RA, Shrank PJ, Simon RA, et al. Prevalence of cross-sensitivity with acetaminophen in aspirin-sensitive asthmatics. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96(5):480-5.
16. Kowalski ML. Management of aspirin-sensitive rhino sinusitis-asthma syndrome: What role for aspirin desensitization? *Allergy Proc* 1992;13(5):175-84.
17. Stevenson DD, Hankammer MA, Mathison DA, et al. Aspirin desensitization / treatment of aspirin-sensitive rhino sinusitis asthmatic patients: long term outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98(3):751-8.

18. Arm JP, O'Hickey SP, Spur B, et al. Airway responsiveness to histamine and leukotriene E4 in subjects with aspirin-induced asthma. *Am Rev Respir Dis* 1989;140(6):148-53
19. Nasser S, Patel M, Bell GS, et al. The effect of aspirin desensitization on urinary leukotriene E4 concentrations in aspirin-sensitive asthma. *AmJ Respir Crit Care Med* 1995;151(6):1326-30.
20. Szczeklik A, Nizankowska E, Czerniawska-Mysik G, et al. Hydrocortisone and airflow impairment in aspirin-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1985;76(6):530.
21. Samter M, Beers RF. Intolerance to aspirin. Clinical studies and consideration of its pathogenesis. *Ann Intern Med* 1968; 68(5):975-83.
22. Drazen JM, Israel E, O'Byrne PM. Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. *N Engl J Med* 1999; 340(3):197-206.
23. Szczeklik A, Mastalerz L, Nizankowska E, et al. Protective and bronchodilator effects of prostaglandin E and salbutamol in aspirin-induced asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153(3):567-71.
24. Szczeklik A, Dworski R, Mastalerz L, et al. Salmeterol prevents aspirin-precipitated attacks of asthma and interferes with eicosanoids metabolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(2):1168-72

A Case Report Of Aspirin-Induced Asthma (AIA) Syndrome After Ingestion Of Naproxen

Hamidizadeh S¹, Salehi K², Bostani K³

1- Dept. of Nursing, School of Nursing and Paramedicine, Jahrom University of Medical Sciences, Jahrom, Iran

2- Dept. of Nursing, Azad University of Mahabad, Mahabad, Iran

3- M.D. in Miāndoāb Hospital ICU Section, Miāndoāb, Iran

Abstract:

In some patients with asthma, aspirin (ASA) and all non-steroidal anti-inflammatory drugs that inhibit cyclooxygenase enzymes (cyclooxygenase-1 and -2) precipitate asthmatic attacks and naso-ocular reactions. This distinct clinical syndrome is called aspirin-induced asthma (AIA). In this paper, a 40 year old woman suffering from asthma was afflicted with dyspnea after visiting a doctor and administration of naproxen.. She was transferred to the emergency department of Miandoab al-zahra hospital and there she was afflicted with pulmonary–heart arrest. Immediately, the patient was entubated and CPR began which was successful. She was transferred to ICU with Gcs=3 to continue her treatment. After 5 days, the patient was discharged with complete consciousness. This syndrom is preventable but in some situations it can be severely life-threatening, especially when the case is living in an area far from health centers. In this case, the patients and their families should attend educational programs on the disease specificities, drug administration, manifestations of the disease, and preventional methods.

Key words:

syndrome, aspirin-induced asthma (AIA), naproxen